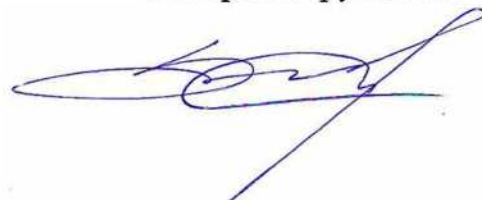


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИНЖЕНЕРИИ И
БИОТЕХНОЛОГИЙ»**

На правах рукописи



БРЯДНОВ ВЯЧЕСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА
АРГОЦИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЕЛЯТ ПРИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ
БОЛЕЗНЯХ**

4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель –
доктор ветеринарных наук, доцент
Шкиль Николай Николаевич

Новосибирск 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	12
1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Факторы патогенности возбудителей инфекционных болезней телят.....	12
1.2. Наночастицы серебра, их свойства и область применения	24
1.3. Консерванты, их свойства и область применения.....	30
1.4. Заключение по обзору литературы	40
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1. Видовой состав изолированных микроорганизмов из патологического и биологического материала от телят с клиническими признаками желудочно-кишечных болезней	45
3.2. Обоснование и разработка лабораторного образца препарата Аргоцид.....	47
3.3. Влияние лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотикочувствительность микроорганизмов <i>in vitro</i>	52
3.4. Влияние препарат Аргоцид на биопленкообразование микроорганизмов <i>in vitro</i>	55
3.5. Определение оптимальной терапевтической дозы лекарственной композиции лабораторного образца препарата Аргоцид при лечении желудочно-кишечных болезней телят	57
3.6. Влияние лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотикочувствительность микроорганизмов <i>in vivo</i>	59
3.7. Влияние лабораторного образца препарата Аргоцид на биопленкообразование микроорганизмов <i>in vivo</i>	62
3.8. Влияния лабораторного образца препарата Аргоцид на биохимические показатели крови при лечении желудочно-кишечных болезней телят	63

3.9. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий при лечении желудочно-кишечных болезней телят лабораторным образцом препарата Аргоцид и препаратом Лексофлоном®	65
4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	81
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МБК – минимальная бактерицидная концентрация

МПА – мясопептонный агар

МПБ – мясопептонный бульон

МПК – минимальная подавляющая концентрация

мг/мл - содержание вещества миллиграммах в 1 миллилитре

нм – нанометр

НЧ – наночастицы

AgNPs - наночастиц серебра

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Инфекционные патологии животных остаются основной проблемой достижения высокой продуктивности и сохранности молодняка, что и определяет в конечном итоге рентабельность сельскохозяйственного промышленного производства продуктов животного происхождения. Многочисленными исследованиями инфекционных агентов вызывающих патологию желудочно-кишечного тракта с синдромом диареи у телят по данным статистики наиболее часто вызывают вирусы (рота-, калици-, торо-, коронавирус, вирус вирусной диареи крупного рогатого скота), простейшие (криптоспоридии), а также бактерии, где ведущую роль играют представители семейства *Enterobacteriaceae* (А.Г. Шахов, 2003; В.В. Макаров 2005; Г.И. Григорьева, и др., 2005; Н.В. Васильев и др., 2015; Н.А. Латушкина, 2016; Г.Н. Спиридонов и др., 2018; В.Н. Макарова и др., 2019; Н.Н. Шкиль, 2019, 2024).

Возможность развития патологий обуславливают специфические вещества преимущественно органического происхождения (белки, ферменты, токсины, гликопептиды и др.), которые определяют узко специфические характеристики патогенных свойств микроорганизмов. В связи, с этим растёт интерес и актуальность в изучении биологических свойств бактерий, которые обеспечивают нейтрализацию защитных иммунных механизмов животных (адгезивная, антикомплементарная, антилактоферриновая, антигемоглобиновая, антилизозимная активность, биоплёнкообразование, антибиотикорезистентность и др.). Изучение и разработка эффективных методов противодействия этим факторам патогенности возможна только с учётом изучения и поиска специфических лекарственных веществ (А. Scipioni, 2008; А.А. Gurjar, 2008; Y.I. Cho et al., 2013; U. Desselberger, 2019; P.M. O'Connor, 2020).

Длительное применение антибактериальных средств при лечении и профилактики инфекционных бактериальных болезней привело к формированию феномена антибиотикорезистентности, которое снизило эффективность химиотерапии и создало угрозу спонтанного возникновения и неуправляемой циркуляции анти-

биотико-резистентных штаммов среди животных с возможной их передачей через продукты животного происхождения человеку (А.Л. Буланкин, 1996; Н.Р. Хасанов, 2012; Г.Н. Спиридонов и др., 2018; Н.Н. Шкиль, 2019).

Таким образом, современный запрос фармакологии антибактериальных средств направлен на создание высокоэффективных препаратов обладающих выраженными бактерицидными свойствами, не изменяющих патогенетически значимых экологических характеристик (антибиотикорезистентность, биоплёнкообразование и др.) микрофлоры.

Степень разработанности темы исследования. Разработка новых антибактериальных препаратов является основным направлением современной фармакологии. Нанотехнологии открывают новые возможности повышения эффективности ранее известных химических элементов, их соединений и фармакологических препаратов. Развитие нанотехнологий позволяет наноструктурированием биологически активных веществ с водорастворимыми функциональными полимерами лекарственных препаратов, создавать полимерные комплексы поверхностно-активных веществ и нанодисперсного серебра (Патент № 2014836 ... , 1994; D.G. Ruiz et al, 2022; N. Bogdanchikova et al., 2023, 2024).

Многочисленные исследования показали, что наибольшим бактерицидным эффектом из наночастиц металлов и их соединений обладает серебро, что обусловило широкое применение наночастиц серебра (AgNPs) при лечении широкого круга патологий человека и животных (В.А. Бурмистров и др., 2014; M. Al Matar et al., 2018; М.М. Elsayed, 2020; M. Muddassir et al., 2022). Высокая бактерицидная активность AgNPs связана с большой площадью поверхности частиц и, как следствие, ростом окислительных свойств ионов серебра, способностью действовать на метаболизм при контакте с клеткой бактерий (L. Zou et al., 2017; Z.D. Ozdal et al., 2019; Н.Н. Шкиль, 2019, 2023, 2024).

Многочисленные исследования сочетанного применения AgNPs с различными антибактериальными препаратами, дезинфектантами, биологически активными веществами органического и неорганического происхождения позволяют

существенно повысить бактерицидные свойства этих новых комплексных композиций (Á. Martin-Serrano et al., 2019; Д.А. Евглевский и др., 2023).

Кормовые консерванты – препараты, обладающие бактерицидными свойствами, способные подавлять рост грибов, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в кормах при их длительном хранении, включающие в свой состав органические кислоты и неорганические вещества, ферменты, метаболиты бактерий и пр. (Е.В. Андреева, 2004; Л.В. Красникова и др., 2014; И.В. Мельситова, 2016; S. Tanpong et al., 2021; A. Nasrollahzadeh et al., 2022; С.Ю. Баласанян, 2023). Доступность, низкая цена и выраженные бактерицидные свойства позволяют рассматривать консерванты кормов как возможный компонент для создания комплексного препарата с высокими бактерицидными свойствами.

Цель и задачи исследований. Целью исследования является изучение терапевтических свойств лабораторного образца препарата Аргоцид состоящего из наночастиц серебра и препарата консерванта для лечения желудочно-кишечного болезней телят.

Для осуществления поставленной цели обозначены следующие задачи:

1. Определить видовой состав и антибиотикочувствительность микрофлоры при лечении желудочно-кишечных болезней телят.
2. Изучить влияние лекарственной композиции Аргоцид на изменение антибиотикорезистентности и биоплёнкообразование *in vitro* и *in vivo* при лечении желудочно-кишечных болезней телят.
3. Обосновать схему и дозу применения лабораторного образца препарата Аргоцид при терапии желудочно-кишечных болезней телят.
4. Изучить терапевтическую и экономическую эффективность лабораторного образца препарата Аргоцид при бактериальных болезнях желудочно-кишечного тракта.

Научная новизна работы. Теоретически обоснована и экспериментально доказана эффективность лабораторного образца препарата Аргоцид при терапии желудочно-кишечных болезней телят. Установлено, что Аргоцид снижает процесс биоплёнкообразования *in vitro* на 56,4-69,8% у микроорганизмов *St. aureus*

ATCC 25953, *St. epidermidis* ATCC 14990, *Str. pyogenes* ATCC 19615, *S. enteritidis* 182, *Pr. vulgaris* ATCC 6380, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* 71 и *in vivo* на 41,7-51,7%. *in vivo* при лечении желудочно-кишечных болезней телят снижение биоплёнкообразования микроорганизмов. Применение Аргоцида вызывает рост антибиотикочувствительности *in vitro* на 14,3-100%, а *in vivo* при лечении телят на 64,3-78,6%. Научная новизна подтверждена патентом РФ № 2825162.

Теоретическая и практическая значимость. Приведённые результаты научных исследований по экспериментальному и практическому применению лабораторного образца антибактериального препарата Аргоцид позволили определить оптимальный состав компонентов лабораторного образца препарата Аргоцид, который включает Арговит® 0,3% и Биосиб Ацид® 5,0% водных растворов, назначаемый перорально 2,0 мл / 1 кг живого веса, 1 раз в сутки. Результаты лечения телят показали высокую эффективность применения Аргоцида срок лечения, которого составил – $3,2 \pm 0,2$ сут., что на 40,6% меньше чем в контрольной группе, что вносит существенный вклад в теорию и практику усовершенствования терапевтических мероприятий при лечении желудочно-кишечных болезней телят (приложение 4, 5).

Разработано учебно-методическое пособие «Применение препарата Аргоцид для лечения желудочно-кишечных болезней телят» (утверждено ученым советом института ветеринарии и биотехнологии, от 28.04.2025 г.) и внедрено в учебный процесс кафедры инфекционных и инвазионных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный аграрный университет» и кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет» (приложения 1, 2, 3).

Методология и методы исследования. Методология научных исследований препарата Аргоцид отвечала целям и задачам исследований. При проведении лабораторных, экспериментальных и производственных опытов применялись микробиологические, биохимические и статистические методы.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 4.2.3. Инфекционные болезни и иммунология животных по п. 3 – Теоретические и прикладные вопросы биологии и экологии патогенных микроорганизмов, инфекционные паразитарные системы ветеринарного значения; п. 12 – Факторные болезни как основная патология продуктивных животных, болезни молодняка, пневмоэнтериты, гнойно-воспалительная патология, клиническая микробиология; п. 18 – Средства и методы лечения и лекарственной профилактики инфекционных болезней животных, антибиотики и лекарственная резистентность бактерий; п. 22 – Организация и экономика ветеринарного дела, развитие и совершенствование ветеринарной службы страны, обеспечение, планирование и осуществление ветеринарных мероприятий против инфекционных болезней животных.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности подтверждается проведением исследований на сертифицированном современном оборудовании, статистически значимым количеством проведенных исследований в лабораторных, экспериментальных и научно-производственных условиях, которые соответствуют поставленной в диссертации цели и задачам.

Результаты диссертационной работы доложены и опубликованы на научно-практических конференциях регионального, всероссийского и международного значения: По материалам диссертации представлены доклады: на Международной научно-практической конференции молодых учёных, аспирантов и студентов: Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, стран СНГ и BRICS: сб. науч. докл. XXV междунар. науч.-практ. форума (п. Краснообск, 29 ноября 2022г.) / Новосибирск: СФНЦА РАН, 2023; Актуальные проблемы науки и практики в исследованиях молодых ученых: Сб. I международной научно-практической конференции (г. Новосибирск, 21-22 мая 2024 г.) / Новосиб. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2024.; Молодые ученые: Современный взгляд на будущее АПК : Сборник X международной научно-практической конференции, р.п. Краснообск, 25 апреля 2025 года. – Новосибирск: Агронаука, 2025.

Публикации научных исследований. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 патент РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 114 страницах компьютерного текста и включает в себя введение, обзор литературы, собственные исследования, материалы и методы исследований, выводы, практические предложения, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 2 рисунками. Список литературы включает 218 источников, в том числе 100 источника иностранных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Видовой состав и антибиотикочувствительность микрофлоры выделенной при клиническом проявлении желудочно-кишечных болезней телят.
2. Влияние лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотикочувствительность и биопленкообразование микроорганизмов *in vitro* и *in vivo* при лечении желудочно-кишечных болезней телят.
3. Обоснование доз, схем применения лекарственной композиции Аргоцид при терапии желудочно-кишечных болезней телят.
4. Терапевтическая и экономическая эффективность лабораторного образца препарата Аргоцид при лечении желудочно-кишечных болезней телят.

Личный вклад автора. Результаты исследований, представленных в диссертационной работе, выполнены соискателем лично. Автором сформулированы цель и задачи исследования, а также выполнены экспериментальные, лабораторные исследования, интерпретированы полученные результаты исследований. Часть исследований проведена и опубликована в соавторстве. Соавторы не имеют возражений против использования в данной работе материалов совместных исследований, что подтверждено справками. Написание и оформление диссертационной работы автором осуществлены лично.

Благодарности. Автор выражает благодарность за предоставление лекарственных веществ для проведения работ, консультирование и научно-методическую помощь, канд. хим. наук В.А. Бурмистрову (ООО НПО «Вектор-Вита», г. Новосибирск, Россия), д-ру. биол. наук А.Н. Швыдкому (ООО ПО «Сиб-биофарм», г. Бердск, Россия).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Факторы патогенности возбудителей инфекционных болезней телят

Инфекционные патологии различных органов и систем организма животных остаются основным препятствием для их продуктивности и сохранности. В связи, с чем растёт интерес и необходимость в изучении патогенных свойства вирусов, бактерий и простейших которые включают различные токсины, белки и других биологически активных веществ обуславливающие ряд механизмов обеспечивающих нейтрализацию защитных иммунных механизмов животных (адгезивная, антикомплементарная, антилактоферриновая, антигемоглобиновая, антилизозимная активность, биоплёнкообразование, антибиотикорезистентность и др.). Изучение и разработка эффективных методов противодействия этим факторам патогенности возможна только с учётом изучения и поиска практического применения специфических веществ в виде вакцин и препаратов (О.В. Бухарин и др., 1996, 2005; Н.А. Гаврилова и др., 2020).

Факторы вирулентности – это специфические молекулы, в первую очередь белки, вырабатываемые и выделяемые бактериями, грибами, простейшими и вирусами которые кодируются специфическими генами, расположенными на хромосоме или мобильных генетических элементах (плазмидах или транспозонах) у бактериальных патогенов (Н.-J. Wu et al., 2008; О.О. Alegbeleye et al., 2018).

Важнейшим условием возникновения инфекционных болезней телят являются различные факторы, связанные с нарушением технологии содержания и кормления, вакцинопрофилактики и проведения лечебно-профилактических ветеринарных мероприятий (А.Г. Шахов, 2003; В.В. Макаров 2005; Т.С. Тамбиев и др., 2015; А.А. Оздемиров, 2017; К.В. Руденко, 2022).

Многочисленными исследованиями инфекционных агентов вызывающих патологию желудочно-кишечного тракта с синдромом диареи у телят по данным

мировой статистики выделяют наиболее часто встречающееся и этиологически значимыми являются – ротавирус крупного рогатого скота (BRV), коронавирус крупного рогатого скота (BCoV), вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV), бычий калицивирус и торовирус крупного рогатого скота (BToV), а также бактерии – *Salmonella spp*, *E. coli*, *C. perfringens*, *C. parvum* и др. (А.Г. Шахов, 2003; Г.И. Григорьева, и др., 2005; Y.I. Cho et al., 2013; Н.В. Васильев и др., 2015; Н.А. Латушкина, 2016; Г.Н. Спиридонов и др., 2018; В.Н. Макарова и др., 2019; Н.Н. Шкиль 2019, 2024).

Наиболее распространёнными возбудителями инфекционных болезней у телят являются бактерии семейства *Clostridiaceae* – *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. oedematiens*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. histolyticum*, *C. haemolyticum*. Наиболее распространённый вид возбудителя *Clostridium perfringens* – грамположительная спорообразующая анаэробная бактерия, вызывающая широкий спектр заболеваний у млекопитающих и птиц включающая 5 типов штаммов (А, В, С, D и Е) продуцирующие 4 основных токсина: альфа (α), бета (β), эпсилон (ϵ) и йота (ι). Штаммы типа А продуцируют только α -токсин, штаммы типа В продуцируют α -, β - и ϵ -токсины; штаммы типа С производят α - и β -токсины; штаммы типа D секретируют α - и ϵ -токсины; и штаммы типа Е продуцируют α - и ι -токсины. β -токсин очень чувствителен к трипсину и вызывает некроз слизистой оболочки, ϵ -токсин вызывает летальную энтеротоксемию у домашних животных, а ι -токсин отвечает за дермонекроз (L. Petit et al., 1999). Энтеротоксин вызывает диарею и спазмы кишечника из-за его воздействия на эпителиальный белок плотных контактов. Установлено, что β -2-токсин, продуцируемый всеми типами *C. perfringens*, действует синергетически с энтеротоксином (А.А. Gurjar, 2008). Большинство домашних животных восприимчивы ко всем типам *C. perfringens* из-за повсеместного распространения бактерии в окружающей среде. Новорожденные телята, которые продуцируют низкий уровень протеолитических ферментов в желудочно-кишечном тракте, могут легко инфицироваться *C. perfringens* тип С, поскольку β токсин признан основным фактором вирулентности, ответственным за клинические признаки, наблюдаемые у животных, пораженных этой бактерией. Пораже-

ния кишечника у этих инфицированных животных характеризуются диффузным или многоочаговым геморрагическим некротизирующим энтеритом и вздутием кровянистой жидкости (I.K. Barker et al, 1993; А.В. Капустин 2019).

Колибактериоз телят – острая инфекционная болезнь, вызываемая патогенной кишечной палочкой (*Escherichia coli*) принадлежащая к семейству Enterobacteriaceae, и проявляющаяся диареей. Источники возбудителя инфекции являются больные, переболевшие животные, матери – носители патогенных кишечных палочек, инфицированные окружающие предметы (Сельское хозяйство ... , 1998). Телята заражаются в первые сутки после рождения через инфицированные окружающие предметы, молозиво, молочную посуду, воздух, руки и спецодежду обслуживающего персонала, а также при контакте с крысами и домашними мышами из-за пониженной естественной резистентности организма новорожденных, нарушения зоотехнических и ветеринарно-санитарных правил содержания, кормления и ухода за матерями, новорожденными животными и молодняком в период его отъема от матерей. Основной путь заражения – алиментарный, аэрогенный, внутриутробный.

Некоторые *E. coli* вызывают различные заболевания, включая кишечные и внекишечные расстройства у людей и животных во всем мире. Описано девять сероваров штаммов *E. coli*, вызывающих диарею и внекишечные заболевания (P. Escobar-Paramo, et al., 2003; O. Tenaillon, et al., 2010; J.H. Nash, 2010). Из них семь патотипов были описаны как кишечные патогенные *E. coli*, включая энтеропатогенную *E. coli* (EPEC), энтерогеморрагическую *E. coli* (EHEC), энтеротоксигенную *E. coli* (ETEC), энтероинвазивную *E. coli* (EIEC), энтероагрегантную *E. coli* (EAEC), диффузно адгезивную *E. coli* (DAEC) и новый серотип, адгезивно-инвазивную *E. coli* (AIEC), вызывающую в основном диарею.

Патотип ЕНЕС выделяют при внекишечных заболеваниях, таких как гемолитико-уремический синдром (M. Donnenberg, 2013). Каждый серотип *E. coli* имеет свои характерные механизмы патогенности и определенный профиль факторов вирулентности, кодируемых определенными кластерами генов. Гены, связанные с патогенностью, могут кодировать адгезию, инвазию, прикрепление, обмен Fe, по-

движность и токсигенную активность и др. Выделяют четыре основных класса вирулентности серотипов *E. coli*: колонизация, приспособленность, токсины и эффекторы; каждый состоит из нескольких специфических факторов вирулентности с определенной функцией и активностью. Примечательно, что различные кишечные и внекишечные серотипы изолятов *E. coli* имеют одинаковые факторы вирулентности (J. Mainil, 2013). Многие факторы вирулентности, связанные с кишечными патотипами *E. coli*, вовлеченными в кишечные и внекишечные расстройства, были выявлены в последние годы. Исследование этих факторов и их кодирующих генов объясняет взаимодействия между кишечными патотипами *E. coli*, этими факторами и хозяином на молекулярном уровне, иллюстрируя, развитие заболевания, что позволяет реализовывать профилактические мероприятия (J.B. Kaper, 2004; T.A. Gomes, 2016; B. Pakbin et al., 2021).

Среди этих бактерий наиболее распространенной причиной неонатальной диареи являются ЕТЕС, которые продуцируют антиген адгезии K99 (F5), обычно называемый *E. coli* K99⁺ и термостабильный энтеротоксин. Новорожденные телята наиболее восприимчивы к инфекции ЕТЕС в течение первых 4-х дней после рождения, и при заражении у них развивается водянистая диарея. После приема внутрь ЕТЕС инфицирует эпителий кишечника и размножается в энтероцитах кишечных ворсинок. Дистальный отдел тонкой кишки обеспечивает наиболее благоприятную среду для колонизации ЕТЕС (рН менее 6,5). В пораженной тонкой кишке обычно наблюдается атрофия ворсинок. Адгезия бактерии происходит путём экспрессии антигена K99. После колонизации кишечного эпителия продукция термостабильных токсинов, индуцированная ЕТЕС, приводит к усилению секреции хлоридов в кишечнике, что осмотически обеспечивает увеличение количества жидкой фракции каловых масс в просвет кишечника и приводит к развитию диареи у телят (D.H. Francis et al, 1989; D.M. Foster et al, 2009).

Salmonella enterica колонизирует желудочно-кишечный тракт широкого круга хозяев. *S. enterica* серовар *Typhimurium* (*S. typhimurium*) и серовар *Dublin* (*S. dublin*) являются наиболее частыми этиологическими агентами, вызывающими сальмонеллез крупного рогатого скота, при этом *S. typhimurium* наиболее распро-

страненный серотип поражающий телят. Сальмонеллез имеет широкий спектр клинических симптомов, начиная от бессимптомного течения и заканчивая его клиническими проявлениями. Острое течение заболевания с синдромом диареи чаще всего встречается у *S.typhimurium*, а системное заболевание связано с *S. dublin*. Телята в возрасте до 3-х недель обычно заражаются сальмонеллой при этом наблюдают поражения слизистой оболочке тонкого кишечника, а также увеличение брыжеечных лимфатических узлов. Основной механизм, лежащий в основе вирулентности сальмонелл, включает способность проникать в слизистую оболочку кишечника, размножаться в лимфоидных тканях и на фоне иммунодепрессивных состояний телят, что приводит к системному заболеванию. Развитие патогенеза с участием бактерий рода *Salmonella* связано с адгезией на эпителиальных клетки кишечника, персистенцией в макрофагах и способностью колонизировать М-клетки энтероцитов. После инвазии лимфоидной ткани сальмонелла вызывает генерализацию инфекционного процесса, вторгаясь в мононуклеарные клетки и фагоциты. Остров патогенности сальмонеллы 1 (SPI-1) и SPI-5 влияют на систему секреции III типа и в основном ответственны за диарею у телят. SPI-2 участвует в системе секреции второго типа III и отвечает за внутриклеточное выживание организма. Клиническая картина сальмонеллеза характеризуется водянистой и слизистой диареей с наличием фибрина и крови. Несмотря на то, что сальмонелла может вызывать диарею, как у взрослого крупного рогатого скота, так и у телят, инфекция встречается чаще в виде тяжелых симптомов у телят в возрасте от 10-ти дней до 3-х месяцев. Телята могут выделять микроорганизмы периодически в зависимости от проявления клинического или субклинического течения инфекционного процесса (L.E. Hughes 1971, W.J. Sojka 1977, H. Ochman 1996, P.S. Holt, 2000).

Наибольшую опасность представляют собой бактерии, содержащие вне хромосомные факторы антибиотикоустойчивости (плазмидные ДНК), которые обуславливают высокую антибиотикорезистентность к одному или нескольким антибактериальных препаратов. Кроме того, высокую вирулентность обуславливают широкий круг биологических характеристик, таких как адгезивная и антили-

зоцимная активность, биоплёнки, антибиотикорезистентность и др. (С.В. Сидоренко, 2005; Н.Н. Шкиль, 2019).

Патологию желудочно-кишечных болезней крупного рогатого скота вызывают видоспецифичные вирусы, которые идентифицированы и изучены, но их список постоянно пополняется. В основе развития патологий вирусного происхождения лежат многочисленные механизмы их взаимодействия и паразитизма с клеткой хозяина, изучение которых посвящено много исследований. Важность исследований факторов патогенности вирусов заключается в создании препаратов, методов и способов борьбы с вирусными инфекциями животных.

Ротавирус крупного рогатого скота (BRV) – является основным этиологическим агентом диареи телят принадлежащих к роду *Rotavirus* семейства *Reoviridae*, представляет собой безоболочечный вирион, содержащий 11 двухцепочечных сегментов РНК, термолабилен и очень стабильный в широком диапазоне рН (F. Fenner et al, 2011). Существует семь серогрупп (от А до G) ротавирусов, основанных на антигенном и генетическом сходстве промежуточного капсидного белка (VP6). Ротавирусы группы А являются основной причиной ротавирусной инфекции у домашних животных (A.D. Steele et al., 2004). Большинство BRV (95,0 %) относятся к группе А, при этом ротавирусы групп В и С были идентифицированы в полевых случаях (S. Ghosh et al., 2007; Н. Tsunemitsu et al., 1994). Ротавирусы группы А классифицируются на типы Р или G на основе генетического и антигенного сходства VP4 (чувствительный к протеазе белок) и VP7 (гликопротеин), которые составляют внешний капсид вириона и индуцируют выработку противовирусных нейтрализующих антител. В настоящее время известно о 16-ти G- и 27-ти Р типах вируса у домашних животных (U. Desselberger et al., 2005). Ротавирусы крупного рогатого скота относятся к типам G1, G6, G8 или G10, при этом G6 и G10 наиболее распространен (B.R. Gulati et al, 2007, V. Martella et al., 2007). Важную роль в поддержании структуры вируса играют белки VP4, VP6 и VP7, при этом в прикреплении вируса и антигенности, неструктурный гликопротеин 4 (NSP4) играет особую роль в качестве вирусного энтеротоксина влияя на клеточный гомеостаз, увеличивая приток ионов кальция в цитоплазму

(J.M. Ball et al., 2005). Эти изменения объясняют резкие динамику движения питательных веществ и воды через кишечный эпителий и более важны для вирусного патогенеза, чем гистопатологические поражения.

Коронавирус крупного рогатого скота (BCoV) представляет собой оболочечный вирус с геномом из одноцепочечной РНК. Этот патоген является представителем *Betacoronavirus* 1 рода *Betacoronavirus*, который ранее был классифицирован как коронавирусы группы 2а (K. J. Cummings et al., 2009). Вирусная инфекция может проявляться тремя различными клиническими синдромами у крупного рогатого скота: а) диарея у телят в возрасте от 1 до 2 недель; б) зимняя дизентерия с геморрагическим поносом у взрослых животных; в) респираторные заболевания, включая комплекс респираторных заболеваний крупного рогатого скота, как у молодняка, так и у взрослого крупного рогатого скота. Белок шипа (S) вируса играет важную роль в проникновении вируса и патогенезе, помимо способности нейтрализовать антитела. Белок S состоит из двух субъединиц (S1 и S2) и имеет решающее значение для взаимодействия вирус-хозяин. Субъединица S1 способствует связыванию вируса с рецепторами клеток-хозяев, а субъединица S2 функционирует при слиянии вирусной оболочки с клеточными мембранами хозяина (H. Yilmaz et al., 2011). Вирусная инфекция начинается в тонком кишечнике и обычно распространяется по всему тонкому и толстому кишечнику. Микроскопически ворсинки пораженной тонкой кишки и крипты толстой кишки атрофируются, а собственная пластинка некротизируется. Первоначально белок S и белок гемагглютинин-эстераза (HE) вируса прикрепляются и сливаются с эпителиальными клетками кишечника (A. Schielke et al, 2011). Вирус реплицируется в энтероцитах, после чего высвобождаются посредством секреторного механизма и лизиса клеток. Зрелые ворсинчатые эпителиальные клетки являются основной мишенью вируса, хотя энтероциты крипт также поражаются. Клинические признаки у пораженных животных часто имеют более длительную продолжительность из-за повреждения вирусом энтероцитов.

Вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV) представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус рода *Pestivirus*, семейства

Flaviviridae (M.C. Ferrarezi et al., 2008) и делится на два типа (BVDV1 и BVDV2) на основе сходства последовательностей 5'-нетранслируемой области (UTR) в вирусном геноме. В дополнение к этим двум типам BVDV3 недавно был предложен в качестве экспериментального вида вместе с другими видами *Pestivirus* - вирусом пограничной болезни типа 2, *Pronghorn* и *Bungowannah* (S. Ghosh et al., 2007). Каждый тип можно далее разделить на два биотипа (цитопатический и нецитопатический) в зависимости от их способности вызывать литические цитопатические эффекты в клеточной культуре. Нечитопатические штаммы BVDV ответственны за стойкую инфекцию вируса у крупного рогатого скота (G.A. Hall et al., 1984). Известно о 15-ти (от BVDV1a до BVDV 1o) субгенотипов BVDV1 и два (BVDV2a и BVDV2b) субгенотипа BVDV2 (M.C. Ferrarezi et al., 2008; M.M. Izzo et al., 2011). Субгенотипы BVDV1a, BVDV1b и BVDV2a являются наиболее распространенными в популяциях крупного рогатого скота в США (D.H. Francis et al., 1984), а BVDV1 в Австралии (J.A. Ribes et al., 2002).

Торовирус крупного рогатого скота (BToV) представляет собой оболочечный РНК-вирус принадлежащий к роду *Torovirus* семейства *Coronaviridae*, порядка *Nidovirales* (M. Koopmans, 1994). Торовирусы являются инфекционными агентами желудочно-кишечного тракта крупного рогатого скота (A. Lodha, 2005). Выделение BToV с фекалиями телят, страдающих диареей, было зарегистрировано во всем мире, включая США Канаду, Коста-Рику, Корею, Нидерланды, Германию, Венгрию, Австрию, Японию и Южную Африку в 1982-2008 гг. (B. Haschek et al., 2006, R. Kirisawa, 2007, S.J. Park et al., 2008). Морфологическое сходство и антигенная перекрестная реактивность между торовирусами человека и крупного рогатого скота вызвали обеспокоенность по поводу потенциальной зооантропозной природы BToV. Торовирусы крупного рогатого скота могут вызывать диарею у телят в возрасте до 3 недель (A.E. Noet et al., 2004). После пероральной или назальной инокуляции вирусом эпителиальные клетки в средней и нижней частях кишечных ворсинок, распространяющиеся в эпителий крипт, инфицируются, приводит к гибели клеток и десквамации эпителия в тонкой кишке вместе с некрозом в толстой кишке (J.A. Fagerland, 1986). Повреждение ворсинчатых и

скрытых энтероцитов вызывает мальабсорбтивную/мальдигестивную диарею, при этом от 30,0 до 50,0 % поражений, вызванных вирусом, присутствуют в верхних отделах тонкой кишки, что может быть причиной легкой или умеренной диареи у телят (G.N. Woode, 1985). Подобно BCoV, антиген BToV и вирусная РНК были обнаружены в выделениях из носа, но роль этих факторов в респираторных заболеваниях еще предстоит выяснить (А.Е. Ноет, 2002).

На сегодняшний день BToV представлен штаммом Aichi/2004. При исследовании генетических и антигенных свойств 4-ех цитопатогенных изолятов BToV, которые были выделены из фекалий крупного рогатого скота, страдающего диареей, с использованием клеточной линии HRT-18, цитопатогенные свойства изолятов BToV в клетках HRT-18 были аналогичны таковым у штамма Aichi/2004. Однако, ни один из изолятов не продемонстрировал цитопатогенного действия на клетки HRT-18 различного происхождения, что позволяет предположить, что один из существенных факторов, способствующих цитопатогенности BToV, зависит от свойств самих клеток HRT-18 (T. Ito et al., 2010).

Прикрепление тора- и коронавируса к клеткам-хозяевам осуществляется специальными белками вириона, которые специфически распознают ограниченное количество молекул на поверхности клетки. Связывание с рецепторами часто включает в себя межбелковые взаимодействия, при этом углеводы также могут служить детерминантами рецепторов. Многие вирусы используют представителей семейства сиаловых кислот либо в качестве основного рецептора, либо в качестве исходного фактора прикрепления. Сиаловые кислоты (*Sia*) – это отрицательно заряженные 9-углеродные моносахариды, обычно встречающиеся в виде концевых остатков гликоконъюгатов. Они представлены в большом разнообразии и по-разному экспрессируются в клетках и тканях. Воздействуя на определенные под-типы *Sia*, вирусы добиваются избирательности к клеткам-хозяевам. Выбранный *Sia* все еще может в изобилии присутствовать на неклеточных молекулах, не связанных с клетками, на клетках-мишенях (включая клетки, которые уже инфицированы) и даже на самих вирусных частицах. Это представляет опасность, поскольку связывание высокоаффинного вириона с любым из таких «ложных» ре-

цепторов может привести к потере инфекционности. Некоторые оболочечные РНК-вирусы решают эту проблему, кодируя ферменты, разрушающие рецепторы, ассоциированные с вирионами (RDE). Эти ферменты делают прикрепление к *Sia* обратимым, тем самым обеспечивая вирусу возможность избежать утраты своей инерционности. RDE бывают двух типов: нейраминидазы и сиалат-О-ацетилэстеразы (de R.J. Groot et al., 2006).

Норовирус крупного рогатого скота (BNoV) представляет собой одноцепочечный РНК-вирус без оболочки, принадлежащий к роду *Norovirus* семейства *Caliciviridae* (I.N. Clarke, 2000). На основе сходства последовательностей открытых рамок считывания было идентифицировано пять геногрупп - от GI до GV (D.P. Zheng, 2006). BNoV принадлежат к GIII, который включает два штамма-прототипа, вирусы *Jena* (генотип 1; GIII-1) и *Newbury 2* (генотип 2; GIII-2), и филогенетически отличаются от вирусов человека (GI, GII и GIV), свиней (GII -11, GII-18 и GII-19) и мышей (GV) NoVs (K. Mattison, 2007, S.L. Oliver, 2006, A. Scipioni, 2008).

Возможность межвидовой передачи NoV была продемонстрирована в исследовании, в котором гнотобиотические свиньи были инфицированы человеческим штаммом NoV, что вызвало беспокойство по поводу зоонозного потенциала этого вируса во всем мире (S. Cheetham, 2006). Частота обнаружения BNoV с использованием молекулярных методов сильно различалась в разных странах и колебалась от 7,5 до 49,6%. Одни исследования показывают, что идентифицированные *BNoVs* крупного рогатого скота филогенетически отличаются от *NoV* человека, что позволяет предположить, риск развития желудочно-кишечных патологий BNoVs у этих животных крайне низок. Однако другие исследования характеризуют норовирусы как основную причину острых и спорадических небактериальных гастроэнтеритов у людей, а так же желудочно-кишечные заболеваний у животных – крупный рогатый скот, свиньи, собаки и норки (A. Scipioni, 2008). Экспериментальное исследование заражения штаммом *Jena BNoV* на новорожденных телятах, инфицированных оральным путем продемонстрировало, что вирус инфицировал эпителиальные клетки тонкой кишки и вызывал атрофию вор-

синок (в тощей и подвздошной кишке), приводящую к диарее с выделением вируса, но не вызывал сероконверсию, при этом *BNoV* выделяли в фекалиях клинически здорового крупного рогатого скота (E. Jor, 2010, J.Z. Mijovski, 2010, P.H. Otto, 2011, G. Reuter, 2009).

Норовирусы крупного рогатого скота, вызывающие кишечные инфекции, образуют III геногруппу, которые отличались от двух геногрупп норовирусов человека (I и II). В результате частичного геномного анализа были определены два генотипа III геногруппы. При исследовании полноразмерной последовательности генома Bo/Newbury2/76/UK и более современного вируса, подобного Newbury2 и Bo/Dumfries/1994/UK, установлено, что оба вируса имеют длину 7311 нуклеотидов и имеют три открытые рамки считывания (ORF), характерные для аминокислотных остатков норовирусов и 95,0 % или более аминокислотной идентичности друг другу во всех областях их генома. Помимо области ARF1 Gtpase, их области ORF1 имели идентичность менее чем на 90,0% с генотипом 1 вируса Bo/Jena/80/DE геногруппы III, что подтверждало два генотипа III геногруппы. С помощью ИФА было продемонстрировано тесное антигенное родство между вирусами генотипа 2, что позволит провести их серологическую диагностику (S.L. Oliver et al, 2007).

Семейство *Caliciviridae* включает в себя роды: норовирус, саповирус, лаговирус, везивирус и небовирус, рековирус, валовирус, бавовирус, нацовирус, миновирус и саловирус, которые имеют тесно связанные структуры генома, но генетически и антигенно сильно различаются и заражают широкий спектр видов млекопитающих-хозяев, включая человека. Для большинства *Caliciviridae* характерна рекомбинация, что способствует их разнообразию. Саповирусные инфекции вызывают диарею у свиней, людей и других млекопитающих-хозяев. Небовирусы - это возбудители кишечной инфекции крупного рогатого скота, отличающиеся от норовируса крупного рогатого скота. Установлено, что только несколько видов калицивирусов могут быть размножены в культуре клеток (постоянные клеточные линии). Циклы репликации калицивирусов схожи в том, что касается их изучения: вирусы взаимодействуют с множеством факторов прикрепления к клеточной по-

верхности (гликанами) и корецепторами (белками) для адсорбции и проникновения, используют клеточные мембраны для образования репликационных комплексов и разработали механизмы обхода врожденных иммунных реакций (U. Desselberger, 2019).

Небовирусы принадлежат к роду *Nebovirus* семейства *Caliciviridae*, вирусный геном которого содержит две рамки считывания, где *ORF1* – кодирует неструктурные белки и капсидный белок, а *ORF2* – малые основные белки с неизвестными функциями. Штаммы Ньюбери-1 и Небраска - образуют два различных генотипа, которые были выделены при диарее телят в Великобритании (1978 г.) и Небраске, США (1980 г.). Позднее выявление небовируса регистрировали в Корее (2008 г.), Франции (2011 г.), Италии (2011 г.), где зарегистрированная распространенность небовируса у телят с диареей колеблется от 7,0 до 28,0% в зависимости от географического положения. Установлено генетическое разнообразие среди небовирусов наряду с идентификацией нового генотипа. Подобно *BNoVs*, поражения, вызванные небовирусом, наблюдаются в основном в тощей и подвздошной кишках с атрофией ворсинок, потерей энтероцитов ворсинок и гиперплазией крипт при заражении вирусом телят гнотобионтов (J. R. Smiley et al, 2002; S. L. Oliver et al, 2006; E. B. Carstens et al, 2009; G. N. Woode et al, 1973; B. Di Martino, 2011).

Анализ литературных данных факторов патогенности микроорганизмов позволяет сделать выводы об их использовании в практической сфере применения. Проведённые данные о факторах патогенности бактерий и вирусов показывают их многообразие, которое обуславливает различные формы течения и проявления инфекционных патологий. Мониторинг и дальнейшее изучение антигенного профиля инфекционных возбудителей позволяет своевременно разрабатывать актуальные диагностические тесты их идентификации. Изучение антигенных белков способствует разработке средств лечения и профилактики инфекционных болезней животных. В настоящее время известно о химически активных веществах, влияющих на факторы патогенности микроорганизмов, такие как клавула-

новая кислота в составе препарата амоксиклава и других антибиотиков позволяющая ингибировать патогенный фермент бактерий.

1.2. Наночастицы серебра, их свойства и область применения

Широкое применение антибактериальных препаратов в животноводстве привело к формированию явления антибиотикорезистентности микроорганизмов, что вызвало снижение эффективности химиотерапии и распространение антибиотико-резистентных штаммов бактерий, которые способны передаваться через животных и продукты животного происхождения, человеку формируя у него потенциальные очаги инфекционного процесса (Н.А. Зигангирова, и др., 2006). В связи с этим отмечается рост исследований по поиску и синтезу новых антибактериальных средств обладающих высокими бактерицидными свойствами (М.Ю. Степанович, 2022; А.А. Байкалова, 2023).

Особую проблему создает антибиотикорезистентность за счёт активности β -лактамазы микроорганизмов, которая возникает в период применения антибактериальных препаратов и делает их резистентными к широкому спектру антибиотиков и в первую очередь к препаратам цефалоспоринового ряда, которые создавались как наиболее эффективные средства для лечения патологий вызываемых представителями семейства *Enterobacteriaceae* (А.Е. Анпилогова, 2022; Е.О. Андросова, 2022; Ю.А. Бойченко, 2022; Е.С. Клименко, 2022; Я.И. Петлеван, 2022; В.О. Чердакова, 2024(б)). Кроме того, ряд препаратов обладают выраженной токсичностью в отношении некоторых видов животных и их пород (С.А. Фалькович, 2023; С.А. Миронова, 2023).

Развитие нанотехнологий за счёт значительного уменьшения размера частиц от 2 до 100 нм позволило получать новые свойств, у ранее известных химических веществ, что привело к бурному росту изучения у них новых свойств. Наиболее изученными и чаще всего востребованными являются наночастицы серебра (AgNPs), которые нашли своё применение в ветеринарии, медицине, агрономии, защите растений, зоотехнии при кормлении животных, переработке пище-

вых продуктов и других отраслях промышленности (Н.Н. Шкиль и др., 2014; 2015; 2023; 2024; 2025).

В настоящее время нанотехнологии занимают лидирующее место в разработке новых препаратов, в том числе с выраженными бактерицидными свойствами. Наночастицы серебра и их комбинации с другими наночастицами и препаратами органического и неорганического синтеза позволяют получить комбинации с высокими бактерицидными свойствами для широкого круга возбудителей инфекционных болезней. Установлено, что сочетание цитрата натрия и AgNPs вызывает рост бактерицидных показателей, что делает изучение этого факта перспективным направлением (Н.Н. Шкиль и др., 2011; 2018; 2019; 2025).

Наночастицы серебра отличаются более высокими бактерицидными, вирулицидными и антимикотическими характеристиками, как на музейных штаммах микроорганизмов, так и на их изолятах выделенных при инфекционных патологиях, чем препараты серебра, такие как колларгол, альбаргин и протаргол (Н.Н. Шкиль и др., 2006, 2011, 2019; А.М. Лунегов, и др., 2016; П.А. Симонов и др., 2023).

Бактерицидные свойства серебра известны давно и изучены при широком круге инфекционных болезней до появления первых антибиотиков. Применение при желудочно-кишечных болезнях телят, мастите и эндометрите коров, обработке раневых поверхностей, болезней глаз и дистальных отделов конечностей показало его высокий терапевтический эффект (Патент 2147237 ... , 2000; Н.Н. Шкиль и др., 2002, 2007, 2011; М.А. Титова и др., 2011; В.Ю. Коптев и др., 2015, 2018; М.А. Леонова и др., 2015; И.С. Онищенко и др., 2017; П.А. Симонов и др., 2015; 2016; 2016а; 2016б; 2024; Патент 2598338 ... , 2016; Н.В. Явников и др., 2018; А.М. Коваленко и др., 2018; Ю.А. Чекунова и др., 2018; 2018а; А.С. Донченко и др., 2019; В.О. Чердакова, и др., 2021; П.А. Симонов, 2022; Н.Н. Шкиль, 2024).

Повышенный интерес к наночастицам (НЧ) металлов вызван обнаружением у них уникальных физических и химических свойств, особенностями биологического действия, которые часто отличаются от свойств этого вещества в макродисперсной форме (М. Al Matar et al., 2018). Установлены врожденные и адаптивные

иммунные реакции, запускаемые наночастицами металлов, при изучении иммунной системы на различных моделях. Носители лекарственных препаратов с наночастицами, модифицированных полидопамином, обладают противоопухолевыми, бактерицидными, противовоспалительными свойствами, а так же применяются как транспортное средство в доставке вакцин и вспомогательные вещества материалов для репарации тканей и имплантатов (J. Jin et al., 2020).

Исследования показали, что на фармако-токсикологические свойства препаратов из AgNPs влияет их технология получения, исходное сырьё, форма, размер и концентрация применения (N.N. Shkil et al., 2014; Н.Н. Шкиль и др., 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2024).

Установлена возможность увеличения бактерицидной активности антибактериальных препаратов при одновременном применении с AgNPs (Л.А. Пасечко и др., 2017; Н.Н. Шкиль и др., 2020, Н.Н. Шкиль 2022). Изучена возможность увеличения бактерицидных характеристик AgNPs при применении с различными химическими веществами органического и неорганического происхождения (L. Zou et al. 2017; Z.D. Ozdal et al., 2019; Á. Martin-Serrano et al., 2019; Д.А. Евглевский и др., 2023). Так, для повышения биоцидного и лечебного действия доксимага растворяют в 1 литре дистиллированной или кипяченой водопроводной воды 50 г доксимага, 0,1 % глутарового альдегида, 1,0-2,0% этоний и 3-5 мг ионов серебра. Использование изобретения позволяет снизить содержание доксимага с одновременным повышением биоцидного и лечебного действия (Патент № 2690495 ... , 2019).

При изучении влияния ряда лекарственных средств растительного происхождения на антилизоцимную и антиинтерфероновую активность энтеробактерий, выделенных от телят с признаками желудочно-кишечных заболеваний отмечено подавление их персистентного потенциала. При исследовании *in vitro* выявлено, что эти характеристики у энтеробактерий под влиянием разных лекарственных средств проявляются неоднородно и определяются видовыми особенностями микроорганизма. Основная часть исследованных средств оказывала на них ингибирующее влияние, иногда – до полного подавления явления персистенции. От

65,0% до 92,0% исследуемых культур энтеробактерий были чувствительны к влиянию конкретного фактора, что выражалось в снижении проявления персистентного потенциала (И. С. Шульга и др., 2022).

При изучении устойчивости к антибиотикам и эффективности их сочетанного применения с AgNPs против полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa* установлен порядок убывания антимикробной активности комбинаций антибиотиков и AgNPs: пиперациллин/тазобактам + AgNPs (с зоной задержкой роста микроорганизма - 31 мм), цефокситин + AgNPs (30 мм) > амикацин + AgNPs (25 мм) > азтреонам + AgNPs (23 мм) > меропенем + AgNPs (22 мм) > имипенем + AgNPs (20 мм) > гентамицин + AgNPs (17 мм) > ципрофлоксацин + AgNPs (16 мм) > цефоперазон/сульбактам + AgNPs (14 мм) ≥ цефтазидим + AgNPs (14 мм). Конъюгированный эффект AgNPs и антибиотики показал 0,15-3,51 – кратное увеличение антимикробной активности (M. Muddassir et al., 2022).

Установлено влияние AgNPs на иммунитет и обменные процессы при кормлении сельскохозяйственных животных (Д.Д. Гомбоев и др., 2014; В.А. Солошенко и др., 2020). Наночастицы серебра стали перспективными стимуляторами роста и иммуностимулирующими агентами в птицеводстве. При изучении влияния AgNPs в питьевую воду цыплятам-бройлерам в период откорма использовались AgNPs полученные методом химического восстановления с использованием крахмала. При изучении различных концентраций AgNPs (1-5 мкг/мл) при поении цыплят определены эффективные и безопасные дозы в концентрациях до 2 мкг/мл которые положительно влияли на показатели роста (масса тела, прирост живой массы и коэффициент конверсии корма) и гематологические параметры. Более высокие концентрации AgNPs (3-5 мкг/мл) вызывали дозозависимые побочные эффекты от легкой до умеренной степени на гематологические, биохимические и биохимические показатели, при этом показатели роста, экспрессия гена фактора роста-2 фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов A и инсулиноподобного фактора роста в мышцах, гистопатологическая и иммуногистохимическая оценка печени, почек, селезенки, бursы и вилочковая железа и ультраструктурный анализ мышц груди не претерпели значительных изменений (M.M.G. Fouda et al., 2021).

При исследовании влияние AgNPs на параметры выводимости при введении *in ovo* ($n = 360$) в разное время инкубации (на 7 и 18 день) определена наиболее эффективная доза – 15 мкг на яйцо. В эксперименте по изучению привеса, среднесуточного потребления корма и коэффициента его конверсии после вылупления бройлеров (42 дня, $n = 250$) изучали после введения AgNPs в дозах – 12,5, 25 и 50 мкг. Вес цыпленка, соотношение веса цыпленка, яйца и выводимость, а также среднесуточный привес, среднесуточное потребление корма и коэффициент конверсии корма были одинаковыми во всех экспериментальных группах. Изменений в весе вилочковой железы не наблюдалось; однако вес бursы и селезенки был увеличен ($p < 0,05$) в группах введения доз – 25 и 50 мкг по сравнению с контрольной группой. Иммунный ответ *in vivo* на фитогемагглютинин-Р был увеличен в группе, где доза составляла – 12,5 мкг по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), оценка неспецифического иммунного ответа на введение эритроцитов барана была выражена во всех группах ($p < 0,01$) применения AgNPs, в сравнении с контрольной (A. Goel, 2017).

При изучении влияния AgNPs (средний диаметр – 15 нм) в дозе – 150 мкг / гол при некротическом энтерите, вызываемый *C. perfringens* исследовали 120 цыплят-бройлеров линии Cobb установлено снижение колонизации *C. perfringens* в кишечнике и слепой кишке, тяжесть клинических признаков и смертности. Применение AgNPs уменьшило размер патологических поражений в кишечнике и печени (H.M. Salem, 2021).

Массовое применение антибиотиков и антибактериальных препаратов в животноводстве привело к формированию феномена антибиотикорезистентности и позволило выявить некоторые закономерности изменения антибиотикочувствительности у микроорганизмов (Н.Н. Шкиль и др., 2008, 2010, 2012; Н.Н. Шкиль 2012, 2015). Это обусловило поиск новых препаратов и методов борьбы с возбудителями инфекционных болезней животных, которые через прямой контакт и продукты животного происхождения передаются человеку вызывая патологии с летальным исходом (Н.А. Зигангирова, и др., 2006; Д.А. Евглевский, и др., 2023).

Установлено, что при применении AgNPs выявлен эффект снижения или исчезновения антибиотикорезистентности микроорганизмов к некоторым антибиотикам, изменение динамики формирования биоплёнок и активности эффлюксомп бактерий (Н.Н. Шкиль и др., 2011, D.G. Ruiz et al, 2022; N. Bogdanchikova et al., 2023, 2024; В.О. Чердакова и др., 2024).

Сочетанное использование AgNPs с различными биологически активными веществами, в том числе и ферментами открывает путь созданию высокоэффективных препаратов с заданными свойствами (В.Ю. Волкова, 2024).

Последние разработки в области нанотехнологий открыли возможности синтеза новых биоматериалов для уничтожения биопленок в том числе и *Staphylococcus aureus*. Композиции наночастиц и дезинфицирующих средств, могут обладать повышенными бактерицидными качествами. При исследовании биоцидную активности коммерческих дезинфицирующих средств (DC&R[®], VirkonS[®], ТН4[®], Tek-Trol[®] и перуксусной кислоты) отдельно, а также с нанокompозитами серебра и меди на биопленке *S. aureus* при различных концентрациях и сроках воздействия на примере 227 проб от птиц и оборудования четырёх ферм и трёх боен выделено 4 гена вызывающих биопленкообразование (*bar*, *fnbA*, *сна* и *ebps*). Из 227 собранных образцов 141 (62,1%) штамм были идентифицированы как *S. aureus*, из которых – 127 (90,1 %) были продуцентами биопленки *S. aureus* для всех исследованных образцов, за исключением мазков с рук рабочих. Распространенность генов *fnbA* и *bar* составляла 79,5% и 20,5% соответственно, но ни один из штаммов не содержал гены *сна* или *ebps*. После обработки дезинфицирующими средствами, нанесенными на наночастицы серебра и меди в различных концентрациях отмечали полное уничтожение биопленок *S. aureus*, которое зависело от времени воздействия, что значительно превосходило показатели моноприменения дезинфицирующих средств (М.М. Elsayed, 2020).

Проведённый анализ литературы показывает, актуальность применения препаратов AgNPs как для лечения животных при широком спектре патологий вызываемых условно-патогенной микрофлорой, так и вирусов и грибов. Установлено, что AgNPs обладают иммуностимулирующими свойствами, влияют на об-

мен веществ животных, а так же повышают антибиотикочувствительность и снижают биоплёнкообразование микроорганизмов. Доказана возможность получения синергетического бактерицидного и других биологически значимых эффектов снижающих персистентные характеристики бактерий, что открывает перспективу широкого изучения взаимодействия AgNPs с химически активными веществами для создания высокоэффективных, экологически безопасных лекарственных средств.

1.3. Консерванты, их свойства и область применения

Ведущей причиной возникновения инфекционных болезней молодняка сельскохозяйственных животных является их иммунодефицитное состояние. Одна из причин этого формирования является влияние грибов и их микотоксинов, попадающих в организм с кормом. Кроме того, грибы относятся к числу наиболее серьезных микроорганизмов, портящих пищевые продукты, угрожающих качеству и здоровью пищевых продуктов и кормов (Экология патогенных бактерий ..., 2022). Грибковые патогены растений уничтожают до 30,0% продукции растениеводства, а портящие грибы и их токсины загрязняют около 25,0% сырья, производимого сельским хозяйством во всем мире (С.М. Абдельхамид, 2024).

В современном мире жизнедеятельность человека невозможно представить без развитой пищевой промышленности, а совершенствование новых технологий производства пищевых продуктов – без широкого применения пищевых добавок (ПД), не имеющих пищевой ценности, но придающих пищевым продуктам заданные потребительские свойства, органолептические качества и улучшающие технологичность производственных процессов (Л.А. Сарафанова, 2004; Р.А. Даукаев и др., 2021).

Многие консерванты и пищевые добавки применяются как в сельском хозяйстве при приготовлении кормов, дезинфекции, лечении животных и птиц, так и в пищевой промышленности при производстве продуктов питания для человека. В связи с этим, разработана нормативно-правовая база для их безопасного приме-

нения в виде документов Российской Федерации, регламентирующие применение консервантов и пищевых добавок: СанПиН 2.3.2.1293-03, Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ, Технический регламент Таможенного союза (ТР ТС) 029/2012, санитарно-эпидемиологические правила и нормы (СанПиН) 2.3.2.1078-0, Федеральный закон от 02.01.2000 № 29-ФЗ, постановление Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 № 554. Список пищевых добавок, разрешенных в России, утверждает Министерство здравоохранения Российской Федерации, а государственный контроль их качества и безопасность применения осуществляет Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. При производстве пищевых продуктов используется около 500 различных видов пищевых добавок, в т.ч. 367 со знаком «Е» (Европейская), которые согласно системе «*Codex Alimentarius*» классифицируются на 8 групп по их назначению от Е 100 до Е 1000. При этом более 200 из них являются непосредственными участниками обменных процессов, регуляторами метаболизма, субстратами, а остальные выводятся из организма после восстановления, гидролиза, окисления и конъюгации (А.С. Булдаков, 1996).

Однако, многие консерванты и пищевые добавки при применении имеют ряд ограничений ввиду выраженного негативного влияния на здоровье человека, а так же обладают специфическими свойствами – аллергенными, канцерогенными и выраженной тропностью к органам и системам, которые могут проявиться в случаях превышения максимально допустимых уровней содержания этих веществ в пищевой продукции и при чрезмерном употреблении продуктов питания (И.В. Мельситова, 2016).

В связи с этим, главным требованием к использованию пищевых добавок (ПД) является строгое соблюдение производителями гигиенических нормативов применения данных веществ, что позволяет обеспечить отсутствие проявления вредного воздействия на организм в результате длительного поступления их с пищей. Одним из востребованных классов ПД, специально вводимых в пищевые продукты в процессе их изготовления для предотвращения микробиологической порчи и увеличения срока годности, являются консерванты, из которых наиболее

часто используются сорбиновая (Е 200) и бензойная кислоты (Е 210) и их соли. В соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1293-03, не допускается использование консервантов при производстве пищевых продуктов массового потребления: сливочного масла, молока, муки, хлеба (кроме расфасованного и упакованного для длительного хранения), свежего мяса, а также при производстве продуктов диетического и детского питания, пищевых продуктов, обозначаемых как «натуральные» или «свежие». Санитарными нормами предусмотрено использование не более 2-х консервантов в одном продукте, а также регламентировано содержание минимальной концентрации добавки для достижения технологического эффекта.

Силосование с применением химических консервантов дает возможность получать из зеленых растений корм, близкий по питательной ценности к исходному сырью, и главным образом – по содержанию протеина, сахаров и каротина, которые в процессе силосования распадаются в большей степени (А.Т. Варакин и др., 2008).

Недостатки использования синтетических консервантов, таких как образование канцерогенных нитрозаминов в пищевых продуктах, хорошо известны, при этом многие виды грибов также становятся устойчивыми к ним (С.М. Абдельхамид, 2024, Ву Хоанг Иен, 2023). Биоконсервирование пищевых продуктов природными и биологическими соединениями может стать удовлетворительной альтернативой решению проблемы микробной порчи пищевых продуктов и сопутствующих ей экономических потерь, что также будет способствовать снижению заболеваемости болезнями пищевого происхождения (Л.Ч. Бурак, 2023).

Согласно исследованиям, активные соединения, такие как жирные и органические кислоты, перекись водорода, пептиды и реутерин, представляют собой идеальные биоконсерванты для обычных химических противогрибковых препаратов против порчи и токсигенных соединений в пищевых продуктах (Е.А. Докучаева и др., 2018). В общей сложности 25,0% рациона питания в Европе и 60,0% во многих развивающихся странах состоит из ферментированных продуктов (N.K. Leeuwendaal et al, 2022).

Кроме того, лабораторные культуры, выделенные из местных ферментированных пищевых продуктов с пробиотическими свойствами и способностью инактивировать микотоксины, могут иметь огромное значение для их обеззараживания (И.В. Мельситова, 2016).

Болезни пищевого происхождения (также называемые инфекциями пищевого происхождения или пищевыми отравлениями) включают широкий спектр заболеваний, возникающих в результате попадания в организм порчи пищевых продуктов или патогенных микроорганизмов, токсичных химических веществ и считаются значительной причиной заболеваемости и смертности, которые впоследствии представляют собой серьезное препятствие для социально-экономического развития во всем мире (Руководство по борьбе ... , 2022).

Поскольку многие патогенные микроорганизмы могут загрязнять пищевые продукты, существует большое разнообразие инфекций пищевого происхождения. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний подсчитано, что каждый год в США 48 миллионов человек заболевают в результате болезней пищевого происхождения, 128 000 человек проходят госпитализацию, а 3000 человек умирают (Л.В. Красникова и др., 2014). По данным ВОЗ, небезопасные продукты питания ежегодно становятся причиной 600 миллионов случаев заболеваний пищевого происхождения и 420 000 смертей во всем мире, из которых 30,0 % приходится на детей в возрасте до 5 лет. По оценкам ВОЗ, употребление небезопасной пищи ежегодно приводит к потере 33 миллионов лет жизни во всем мире (<https://www.who.int/ru/campaigns/world-food-safety-day/2023>). Выработка и высвобождение микотоксинов в пищевых продуктах является наиболее опасным воздействием грибов на здоровье человека и животных (С.М. Абдельхамид, 2024).

Синтетические консерванты – это вещества химического происхождения, которые подавляют рост микроорганизмов, вызывающих порчу продуктов питания, представленные бензоатами, сорбатами, пропионатами, ЭДТА, нитритами и сульфитами (С.Ю. Баласанян, 2023). Большинство используемых сегодня консервантов являются синтетическими, а не натуральными, и некоторые из них потенциально могут со временем вызвать опасные для жизни побочные эффекты для

человека, а также негативное воздействие на окружающую среду. Синтетические консерванты могут вызывать рак, аллергию, астму, гиперактивность и повреждение нервной системы. Бензоаты в основном подавляют образование грибов, дрожжей и бактерий в жидких средах, таких как кислые и безалкогольные напитки. Наиболее распространенная соль бензоата – бензоат натрия, используемая в некоторых пищевых продуктах с pH 3,6 или ниже. Установлено, что бензоат может вступать в реакцию с аскорбиновой кислотой и образовывать бензол, который является канцерогеном, так же он влияет на передачу электрических импульсов в синапсах и когнитивное функционирование нервной системы. Хотя регулирующие органы считают бензоат натрия безопасным, все еще остаются вопросы по поводу его неблагоприятного воздействия на здоровье человека. Потребление бензоата натрия в дозе более 5 мг/кг приводило к аллергии и гиперактивности. Бензоат натрия обладает потенциалом вызывать изменения в клеточном цикле и нарушения в ДНК, а также считается ген токсичным и мутагенным (А. Бейкер и др., 2021).

Пропионаты используются для подавления роста плесневых грибов в хлебобулочных изделиях (<https://min.urgau.ru/images/2023/1-2023/13-1-2023.pdf>). Несмотря на то, что пропионат разрешён к широкому применению, все еще отсутствует ясность в отношении метаболических эффектов пропионата у человека и животных, так как он может вызывать гиперинсулинемию, способствуя ожирению и метаболическим нарушениям с течением времени (Актуальные вопросы противодействия ... , 2021).

Сорбаты предотвращают рост плесневых грибов и дрожжей в пищевых продуктах. Несмотря на то, что сорбат легально используется в пищевой промышленности, он все еще может вызывать вредные побочные эффекты при потреблении в количествах, превышающих стандартные пределы, или при длительном применении. Различные результаты исследований показали, что повышенное потребление сорбата калия выше 25 мг/кг может привести к образованию мутагенных соединений и вызвать повреждение хромосом и разрыв ДНК, а также раздражение респираторного эпителия (<https://fb.ru/article/17642/2024-2024-sorbat->

<https://foodandhealth.ru/dobavki/sorbat-kaliya-e202>).

Некоторые грибы и дрожжи приобрели способность противостоять химической обработке и консервантам, что, следовательно, создает потребность в более высоких дозах используемых консервантов. Частое применение обычных противогрибковых средств обвиняют в том, что они вызывают мутации у микроорганизмов-мишеней и повышают их резистентность (<https://festivalnauki.ru/media/articles/interesno-o-nauke/issledovanie-ustoychivosti-gribov-k-lekarstvennym-preparatam/> <https://alternativa-sar.ru/tehnologu/mol/mikrobiologiya-moloka-i-molochnykh-produktov/1858-3-5-pleseni-i-drozhzhi>). Некоторые штаммы *Penicillium*, *Saccharomyces*, *Zygosaccharomyces*, *Rhizopus* и *Yarrowia* могут расти в присутствии сорбата калия. Кроме того, изоляты рокфорти устойчивы к бензоату и способны разлагать его (Л.В. Красникова и др., 2016).

Все эти вышеперечисленные факты, а также спрос на продукты с наименьшей степенью обработки экопродуктов и потенциальная опасность использования синтетических консервантов обосновала поиск новых комбинаций с использованием консервантов и химиотерапевтических средств при лечении инфекционных болезней (A. Nasrollahzadeh et al., 2022).

Одним из древнейших способов решения проблем консервации является применение органических кислот и их производных, которые часто используются в производстве напитков, продуктов питания и кормов. Кислотные добавки могут действовать как буферы для регулирования кислотности, антиоксиданты, консерванты, усилители вкуса. При использовании кислых веществ в качестве кормовых добавок наблюдалось благоприятное воздействие на здоровье животных и показатели их роста. Органические кислоты можно разделить на группы в соответствии с их химической структурой. Каждая группа органических кислот обладает своими специфическими свойствами и используется в различных условиях. Органические кислоты с низкой молекулярной массой (уксусная, молочная и лимонная кислота), которые являются частью первичного метаболизма, часто образуются в

результате ферментации. Другие (муравьиная, пропионовая и бензойная кислоты), более экономично производятся химическим синтезом на основе нефтехимического сырья в промышленных масштабах. Производство на основе биотехнологий представляет интерес в связи с законодательством, потребительским спросом на натуральные ингредиенты и повышением стандартов защиты окружающей среде при их производстве. В США, биокаталитически полученные сложные эфиры для пищевых применений могут быть помечены как «натуральные», в то время как идентичные молекулы на основе обычных кислотных катализаторов не могут. Разрабатываются новые биопроцессы для органических кислот, которые в настоящее время коммерчески производятся путем химического синтеза. Более того, в настоящее время исследуются новые органические кислоты, которые можно было бы получить с помощью биотехнологических методов для применения в пищевых продуктах (H. Quitmann et al., 2014).

Одним из способов решения проблем консервации является применение бактериоцинов, который являются природными противомикробными препаратами присутствующими в ферментированных пищевых продуктах. Биоинженерия бактериоцинов или комбинирование бактериоцинов с другими препаратами может усилить их консервирующий эффект и снизить частоту возникновения устойчивости к противомикробным препаратам. Помимо своей роли биоконсервантов пищевых продуктов, бактериоцины завоевывают доверие как модуляторы здоровья благодаря своей способности регулировать микрофлору кишечника, которая тесно связана с благополучием человека и животных. Таким образом, микробиота кишечника делает бактериоцины идеальной альтернативой стимуляторам роста животных используя их в кормах (P.M. O'Connor, 2020).

Грибковая порча пищевых продуктов играет ключевую роль в ухудшении их качества, а некоторые из них способны вырабатывать токсичные соединения для людей и животных. Микотоксины, вырабатываемые грибами, могут вызывать канцерогенные, иммунотоксические, тератогенные, нейротоксические, нефротоксические и гепатотоксические патологии. Кроме того, грибы и патогенные микроорганизмы приводят к потере товарного качества и гигиены пищевых продуктов,

что приводит к серьезной экономической проблеме во всем мире. В настоящее время порчу пищевых продуктов можно предотвратить с помощью физических и химических методов, но до сих пор не было предложено эффективной стратегии снижения роста микробов. Таким образом, молочнокислые бактерии и их метаболиты могут играть важную роль в качестве натуральных консервантов. Защита пищевых продуктов с использованием продуктов молочнокислых микроорганизмов в основном обеспечивается за счет производства противогрибковых соединений, таких как этанол, диоксид углерода, перекись водорода и бактериоцины карбоновые, лимонная, жирные и другие кислоты. (A.M. Pawlowska et al., 2012).

Стремительное развитие нанотехнологий трансформировало пищевую промышленность за счет увеличения доли этого рынка. Хотя нанотехнологии предлагают многообещающие преимущества в качестве кормовых добавок, их использование у лошадей в первую очередь направлено на создание препаратов иммунотерапии, методов гипериммунизации, систем доставки лекарств и терапевтические средства. Наночастицы серебра используют в качестве альтернативы кормовым добавкам с антибиотиками для предотвращения диареи у жеребят. Нано-витамин Е и фермент CoQ10 для лошадей так же широко используются в коневодстве. Использование консервантов на основе нанотехнологий может стать многообещающей альтернативой другим традиционным консервантам для сохранения качества кормов для лошадей даже в течение длительного периода хранения (P.R.K. Reddy et al., 2020).

Наиболее широкое применение консерванты в животноводстве получили при заготовке кормов предназначенных для скармливания в зимне-стойловый период. Предложен электроактивированный консервант (ЭАК), полученный из 1,0%- ого р-ра NaCl в специальном электроактиваторе. Установлено, что при использовании ЭАК в силосуемой массе через сутки исчезают грибы, на 3-й день – дрожжи, на 9-й день – анаэробные микроорганизмы (Е.В. Андреева, 2004).

Как антибактериальный и противогрибковый консервант бензойная кислота широко используется в пищевых продуктах и кормах. Основываясь на сходстве физиологии кишечника человека и свиней, было проведено множество сравни-

тельных исследований, в которых в качестве моделей использовались эпителиальные клетки кишечника поросят и свиней. Результаты исследований показали, что использование бензойной кислоты может улучшить функции кишечника за счет регулирования активности ферментов, окислительно-восстановительного статуса, иммунитета и микробиоты, но избыточное введение приведет к повреждению здоровья кишечника из-за окислительно-восстановительного статуса (X. Mao et al., 2019).

При сравнительном исследовании влияние химических консервантов (нитрит и лактат натрия) и продуктов молочнокислого брожения (Bactoferm® F-LC из *Lactobacillus farciminis*) на микробиологическую и химическую стабильность паштетов из мучных червей, хранящихся при температуре 4 °С контролировали pH, активность воды, цвет, количество микроорганизмов и окисление жира. Оценка микробиологического качества паштетов из мучных червей показала, что добавление консервантов не подавляло рост микробов при хранении в холодильнике, максимальный уровень которых отмечали на 7-14-тый день. Кроме того, кислая среда ($\text{pH} < 4,50$), созданная в результате ферментации, стабилизировала все исследованные популяции микроорганизмов, что указывает на то, что эти паштеты можно употреблять в пищу до 8-ми недель хранения в холодильнике. *L. monocytogenes*, *Salmonella* и *B. cereus* не были обнаружены ни в одном из образцов, а окисление липидов были минимальным. Исследование показало, что молочнокислую ферментацию можно успешно использовать для подавления роста микробов, поддержания химического качества и продления срока годности паштетов от мучных червей, хранящихся при температуре 4°C (A. Borremans et al., 2020).

Изучена безопасность и эффективность молочной кислоты, вырабатываемой негенетически модифицированным штаммом *Weizmannia coagulans* (*Bacillus coagulans* DSM 32789) для всех видов животных, за исключением рыб. Молочная кислота безопасна в дозе 50 г/кг полнорационного корма для жвачных животных, свиней и всех других видов и категорий животных в дозе – 20 г/кг корма. Соответствующие безопасные уровни содержания воды для питья составляют 15 г/л воды для свиней и 8 г/л для других видов не жвачных животных. Использование

оцениваемой добавки в кормах для животных считается безопасным как для потребителей, так и для окружающей среды. (EFSA Panel, ... 2020).

Растущее во всем мире производство лимонной кислоты путем ферментации субстратов для использования в качестве ароматизатора и консерванта в пищевых продуктах привело к образованию большого количества отходов и побочных продуктов ферментации. Сокращение их количества возможно при использовании их в качестве корма для животных. При изучении побочных продуктов лимонной кислоты (САВР) в качестве кормового ингредиента в рационе японских перепелов на суточных цыплят-перепелят ($n=560$) в 4-х группах с использованием САВР в 3,0; 6,0; 9,0 и 12,0% от массы рациона установлено, что включение САВР в рацион в виде 9,0 или 12,0% добавки, привело к снижению потребления корма на 5,90 и 9,52% и увеличению массы тела на 5,44 и 9,97% по сравнению с группой контрольного рациона соответственно ($p < 0,05$). Характеристики туши и относительный вес органов достоверно не различались между обработками ($p > 0,05$). В группе с 12,0% содержанием САВР наблюдалось снижение усвояемости сырого белка и метаболизируемой энергии, но наблюдалось увеличение количества сырой клетчатки по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Использование САВР в рационах может снизить затраты на корма, что приведет к увеличению отдачи от инвестиций, а так же можно включать в рацион перепелов до 6,0% без существенного влияния на показатели роста или усвояемость питательных веществ (S. Tanpong et al., 2021).

При изучении последствий длительного потребления нитрита натрия (NaNO_2) мышам-альбиносам давали NaNO_2 в дозах – 10,0 и 20,0 мг/кг живого веса в сутки в виде смеси с кормом в течение 8-ми месяцев. В конце эксперимента у животных изучали гистопатологические, иммуногистохимические, биохимические и генотоксические изменения в органах. Легкие или умеренные дегенеративные изменения наблюдались в печени, почках, кишечнике, легких и селезенке мышей, получавших NaNO_2 . Индуцируемая активность синтазы оксида азота и нитротирозина увеличилась в печени и почках мышей, получавших NaNO_2 , а так же повышена активность делений в ядрах в пролиферирующих клетках печени и

их апоптотическая гибель клеток в группе лечения. Уровень малонового диальдегида в печени был выше в группах лечения, в то время как в почках изменений не наблюдалось. Уровни оксида азота, как в печени, так и в почках в опытных группах были ниже, чем в контрольной группе. В исследованиях генотоксичности количество разрывов хромосом и хроматид, ассоциация хроматид и полиплоидия увеличивались, в то время как митотический индекс снижался у мышей, получавших NaNO_2 . Результаты показали, что NaNO_2 может вызывать гистопатологические изменения, нитрозативное повреждение тканей и перекисное окисление липидов в печени и почках, а также индуцировать хромосомные aberrации, даже если его вводить в низких концентрациях в течение длительного времени (H. Özen et al., 2014).

Применение консервантов получило широкое распространение в животноводстве и пищевом производстве, что отразилось на качестве продуктов питания и составных компонентов рациона животных, делая их биодоступными, увеличивая срок хранения при этом повышая их срок хранения. Вместе с тем отмечаются возможные негативные последствия применения химически-синтезированных консервантов влияющие на обменные процессы, изменения при делении клеток, получение токсических продуктов при контакте с другими веществами. В связи с этим растёт интерес к биосинтезированным органическим консервантам микробиального происхождения органические кислоты и ферменты, которые близки клеткам человека и животных, так как они находятся в постоянном контакте с ними.

1.4. Заключение по обзору литературы

Развитие промышленного животноводства привело к росту концентрации животных на ограниченных площадях, изменению рационов и как следствие росту определяющего значения в развитии патологий стресс факторов, которые способствуют снижению иммунного статуса и развитию различных инфекционных болезней, вызванных условно-патогенной микрофлорой.

Лечение животных антибактериальными веществами вызывает рост антибиотико-резистентных штаммов, снижающих эффективность химиотерапии и создаёт угрозу передачи факторов антибиотикостойчивости человеку через продукты животного происхождения. Кроме того, остаточное количество антибактериальных веществ в этих продуктах может влиять на формирование антибиотико-резистентности микрофлоры человека.

В связи с этим, актуальным остается вопрос создания новых препаратов, методов лечения и профилактики инфекционных патологий. Новое направление в науке – нанотехнологии позволяют получать материалы с новыми физико-химическими свойствами из ранее известных веществ и комбинировать новые с заданными свойствами. Многочисленные исследования показали, что AgNPs обладают наивысшими антибактериальными характеристиками, что позволяет применять их при широком спектре инфекционных патологий животных. Кроме того, химические характеристики наночастиц позволяют успешно комбинировать с многочисленными антибактериальными веществами, что позволяет существенно повысить бактерицидные свойства таких комплексных соединений. Консерванты применяются в животноводстве для консервирования кормов, сохранения и улучшения их питательных качеств и снижения микробной обсеменённости. Результаты обзора литературы свидетельствуют о токсичности некоторых компонентов таких препаратов, что требует их дополнительных исследований их сочетанного применения с AgNPs.

Многочисленные потенциальные возбудители кишечных инфекций, к которым относят вирусы, бактерии и простейших обладают широким спектром адаптационных и патогенных механизмов позволяющие им персистировать и вызывать патогенные процессы у животных. Малоизученным остаётся вопрос влияния химиотерапевтических веществ на эти свойства. Общеизвестно, что применение антибактериальных веществ вызывает формирование антибиотикорезистентности у микроорганизмов, что значительно снижает эффективность лечения животных и обуславливает поиск новых препаратов (В.С. Бряднов и др., 2024).

Поиск новых препаратов на основе наночастиц серебра и консервантов компоненты, которых не обладают токсическими свойствами может стать достойной альтернативой для решения задач терапии животных (В.С. Бряднов, 2024).

Проведённый обзор литературы свидетельствует о необходимости поиска новых препаратов с выраженными бактерицидными свойствами применение которых не вызывало бы изменение биологических свойств микроорганизмов в первую очередь антибиотикорезистентность.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена на кафедре фармакологии и общей патологии ФГБОУ ВО НГАУ и в лаборатории по разработке новых методов лечения животных ИЭВСиДВ ФГБУН «Сибирского федерального научного центра агrobiотехнологий Российской академии наук» в период с 2022 по 2025 гг. в соответствии с планом научно-исследовательских работ утверждённым учёным советом факультета ветеринарии ФГБОУ ВО НГАУ.

Выделение и определение патогенности микроорганизмов проводили по «Методическим указаниям по бактериологической диагностики смешанной кишечной инфекции молодняка животных, вызываемых патогенными энтеробактериями» № 13-7-2/1759 (Департамент ветеринарии, МСХ РФ, 1999г.). Чувствительность к антибактериальным препаратам проводилось по методическим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» дискодиффузионным методом (2015г.).

Идентификацию изолированной условно-патогенной микрофлоры осуществляли с учетом культуральных, морфологических и биохимических свойств бактерий с использованием «Определителя бактерий Берджи» (1980).

Материалом для исследования служили патологический и биологический материал от телят (n=122) черно-пестрой породы в возрасте до 1 месяца до и после лечения. При проведении работ использовались препараты: Арговит содержащий наночастицы нитрата серебра (ООО НПЦ «Вектор-Вита» г. Новосибирск); Биосиб Ацид[®] препарата (ООО НПО «Сиббиофарм», Новосибирск, Россия); Лексофлон[®] (ООО «НИТА-ФАРМ», Россия). При проведении экспериментов использованы референтные штаммы микроорганизмов: *S. enteritidis* ATCC 13076 *St. aureus* ATCC 25953, *St. epidermidis* ATCC 14990, *Str. disgalactiae* ATCC27957, *Str. agalactiae* ATCC12386, *Pr. vulgaris* ATCC 6380, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Kl. pneumoniae* 71, *E. coli* ATCC 25222 (коллекция культур микроорганизмов СФНЦА РАН, г.

Новосибирск) и изоляты микроорганизмов полученные при лечении желудочно-кишечных и инфекционных болезней телят.

Для выделения микроорганизмов использовали мясопептонный бульон (МПБ), мясопептонный агар (МПА), среде Эндо. Для изучения биохимических свойств выделенных бактерий использовали набор реагентов – пластины биохимические, дифференцирующие энтеробактерии ООО НПО «Диагностические системы» и СИБ «Новые ускоренные методы индикации патогенных микроорганизмов» (ИМБИО, г. Нижний Новгород). Количество колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов определяли по стандарту ГИСК им. Тарасевича.

Для оценки влияния антибактериальных препаратов на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам использовались референтные штаммы. Бактериальную массу культур микроорганизмов культивировали в МПБ с исследуемым препаратом в течение 48-72 ч при $T=37^{\circ}\text{C}$. Концентрация препарата устанавливалась индивидуально исходя из чувствительности для каждого вида микроорганизмов (С.М. Навашин, 1982). Оценка биопленкообразования микроорганизмов проводилась по O'Toole G.A. с соавт. (2000). Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе StatFax 1904+ (Awarenes Technology, США). Оценку экономической эффективности ветеринарных мероприятий рассчитывали по методическим рекомендациям И.В. Никитина и др., (2006) в сопоставимых ценах 2024-2025 гг. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладных программ STATISTICA 6.0.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Видовой состав изолированных микроорганизмов из патологического и биологического материала от телят с клиническими признаками желудочно-кишечных болезней

При проведении исследований патологического и биологического материала от 122 телят с клиническими признаками желудочно-кишечных болезней были выделены и идентифицированы микроорганизмы: *S. enteritidis* в 36 (22,7%), *P. aeruginosa* в 12 (7,6 %), *E. coli* в 49 (31,2%), *Pr. vulgaris* в 39 (24,8 %), *Kl. pneumoniae* в 21 (13,7%) пробах (табл.1).

Таблица 1 – Микроорганизмы, изолированные от телят с клиническим проявлением желудочно-кишечных болезней

Микроорганизм	Количество	%
<i>E. coli</i>	49	31,2
<i>S. enteritidis</i>	36	22,7
<i>K. pneumoniae</i>	21	13,7
<i>P. aeruginosa</i>	12	7,6
<i>Pr. vulgaris</i>	39	24,8
Итого	157	100

Выделенные микроорганизмы находились в ассоциациях *Pr. vulgaris* + *E. coli* + *K. pneumoniae* – 12 (20,0%); *S. enteritidis* + *E. coli* + *K. pneumoniae* – 9 (15,0%); *S. enteritidis* + *E. coli* + *Pr. vulgaris* 16 (26,7 %); *S. enteritidis* + *Pr. vulgaris* 11 (18,3%); *E. coli* + *P. aeruginosa* 12 (20,0%) пробах (табл. 2).

Проведенные исследования по определению антибиотикочувствительности показали, высокий уровень антибиотикорезистентности микроорганизмов выделяемых при желудочно-кишечных болезнях телят (табл. 3).

Таблица 2 – Ассоциации микроорганизмов изолированные от телят с клиническими проявлениями желудочно-кишечных болезней

Ассоциации микроорганизмов	Количество	%
<i>Pr. vulgaris</i> + <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	12	20,0
<i>S. enteritidis</i> + <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	9	15,0
<i>S. enteritidis</i> + <i>E. coli</i> + <i>Pr. vulgaris</i>	16	26,7
<i>S. enteritidis</i> + <i>Pr. vulgaris</i>	11	18,3
<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>	12	20,0
Итого	60	100

Таблица 3 – Антибиотикорезистентность микроорганизмов, изолированных от телят с клиническим проявлением желудочно-кишечных болезней

Микроорганизм	Всего, изолятов	Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам									
		1-3		4-6		7-10		11-15		16 и более	
		шт	%	шт	%	шт	%	шт	%	шт	%
<i>E. coli</i>	54	7	13,0	14	26,0	20	37,0	8	14,8	5	9,2
<i>S. enteritidis</i>	31	4	13,0	6	19,4	18	58,0	1	3,2	2	9,6
<i>K. pneumoniae</i>	26	3	11,5	5	19,2	11	42,4	2	7,7	5	19,2
<i>P. aeruginosa</i>	18	-	-	4	22,2	7	38,9	2	11,1	5	27,8
<i>Pr. vulgaris</i>	28	-	-	6	21,4	11	39,3	6	21,4	5	17,9
Итого	157	14	8,9	35	22,3	67	42,7	19	12,1	22	14,0

Наибольшей антибиотикорезистентность к 16 и более препаратам обладали изоляты *P. aeruginosa* – 27,8%; *K. pneumoniae* – 19,2%; *Pr. vulgaris* – 17,9%; *S. enteritidis* – 9,6%; *E. coli* – 9,2%. Наибольшее количество выделенных изолятов бактерий были резистентны к 7-10 препаратам и идентифицировались как *S. enteritidis* (58,0%) > *K. pneumoniae* (42,4%) > *Pr. vulgaris* (39,3%) > *P. aeruginosa* (38,9%) > *E. coli* (37,0%). Показатели антибиотикорезистентности бактерий вызывающих желудочно-кишечные болезни телят (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Pr. vulgaris*, *S. enteritidis*, *E. coli*) были установлены к 1-3 препаратам – у 7 (4,5%) изолятов, к 4-6 препаратам – у 21 (13,4%), к 7-10 препаратам – у 47 (30,0%), к 11-15 препаратам – у 11 (7,0%), к 16 и более – у 18 (11,5%) изолятов (В.С. Бряднов и др., 2024).

3.2. Обоснование и разработка лабораторного образца препарата Аргоцид

Результаты исследований антибиотикочувствительности микроорганизмов выделенных от телят с клиническими признаками желудочно-кишечных болезней показали высокий уровень антибиотикорезистентности (табл. 3). В связи с этим разработан препарат содержащий AgNPs обладающие высокими бактерицидными характеристиками и кормовой консервант содержащий белковые соединения, которые могут усиливать их действия (Н.Н. Шкиль и др., 2024). При создании лабораторного образца препарата Аргоцид включающего в себя AgNPs препарата Арговит® и биологический консервант Биосиб Ацид® учитывались свойства его компонентов.

Препарат Арговит® (Argovit) для лечения заболеваний вызываемых условно-патогенной микрофлорой разработан ООО НПЦ «Вектор-Вита» (г. Новосибирск, Россия) выпускается в виде концентрированного 20 %-ного водного раствора. По внешнему виду – жидкость темно-коричневого цвета с зеленовато-сероватым оттенком, разбавленные растворы коричневого цвета различной интенсивности в зависимости от разбавления (<http://xn--80aecv2aks.xn--p1ai/instruction.html>). Содержание кластерного серебра в концентрированном растворе – 1,2-1,4% (12-14 мг/мл), поливинилпирролидона медицинского – 18,6-18,8%, дистиллированная вода – до 100%. Фармакологические свойства препарата Арговит®: активен в отношении сальмонелл, шигелл, кишечной палочки, стафилококка и других патогенных бактерий, а также проявляет вирулицидную и фунгицидную активность. Активность препарата обусловлена синергическим антимикробным действием ионов и кластеров серебра и поливинилпирролидона, обладающего антитоксическими свойствами (рис. 1).

Технология получения и свойства препарата Арговит® описаны в ТУ 9310-005-79044259-2013 от 11.09.2013, а инструкция № ПВР-3-21.13/02942 от 11.09.2013 и описывает способ применения и характеристики его безопасности:

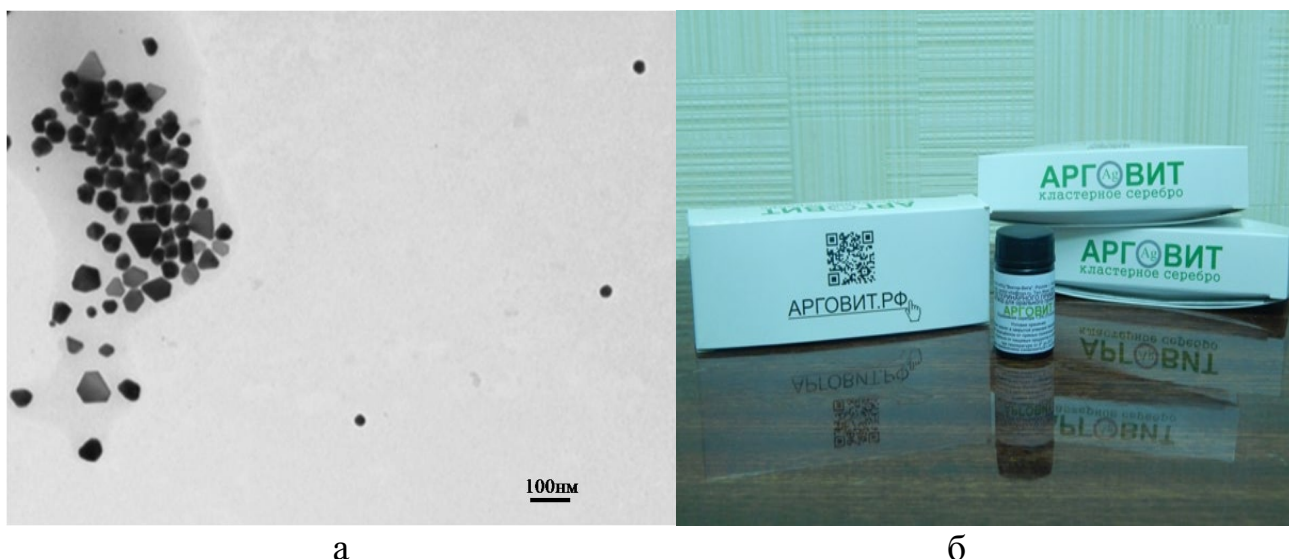


Рис. 1 Препарат Арговит® (а – наночастицы серебра; б – упаковка препарата)

- показания для применения: профилактика и лечение желудочно-кишечных заболеваний с синдромом диареи у животных;
- в рекомендуемых дозах лекарственное средство не вызывает побочного действия. Противопоказаний, побочных явлений и осложнений не выявлено;
- передозировка препарата (до 5-10 раз) не вызывает каких-либо негативных последствий, и приводит лишь к нерациональному перерасходу препарата.
- в рекомендуемых дозах лекарственное средство не вызывает побочного действия.
- препарат совместим с другими лекарственными средствами. Усиливает действие антибиотиков.
- продукцию от животных, которым применяли Арговит®, используют без ограничений. Препарат отнесен к IV группе опасности.

Комплексный биохимический консервант Биосиб-Ацид® (ООО НПО «Сиб-биофарм», г. Бердск, Россия) на основе органических кислот и ферментов для силосования, сенажирования и консервирования плющеного фуражного зерна высокой влажности (рис. 2) (Чердакова В.О. и др. 2025).



Рис. 2 Препарат Биосиб Ацид®

Состав препарата содержит в качестве действующих веществ продукты метаболизма молочнокислых и пропионовых бактерий (50%), лимонную кислоту (10%); вспомогательные компоненты, в том числе NaNO_3 (20%) и растворитель – вода (до 100%).

Механизм действия основан за счёт наличия органических кислот, которые обеспечивают значение pH менее 6,0 в силосуемой массе создавая антагонистические условия для жизнедеятельности условно-патогенных и патогенных бактерий, при этом создавая оптимальные условия для развития молочнокислых бактерий, присутствующих на растительной массе. Наличие пропионовой кислоты обеспечивает лизис спор грибов. Способ применения препарата Биосиб Ацид применяется в чистом виде без разбавления водой через дозирующее устройство (<https://www.sibbio.ru/catalog/biokonservanty/biosib-atsid/>).

Наночастицы серебра обладают выраженными антибактериальными, противовирусными, антифунгицидными свойствами, что обуславливает широту их применения против большого количества патогенных микроорганизмов вызывающих инфекционные патологии животных и позволяет отнести их действие к этиотропной терапии (Шкиль Н.Н., 2019; Перфильева А.И. и др., 2019). Таким образом, такой

препарат может обладать высокими терапевтическими характеристиками при лечении желудочно-кишечных болезней животных.

Для исследования использовали штаммы микроорганизмов и их изоляты полученные при лечении желудочно-кишечных и инфекционных болезней телят – *St. aureus* ATCC 25953, *St. epidermidis* ATCC 14990, *Str. agalactiae* ATCC12386, *Str. disgalactiae* ATCC27957, *Str. pyogenes* ATCC 19615, *S. enteritidis* ATCC 13076, *Pr.vulgaris* ATCC 6380, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922 из коллекции культур микроорганизмов ИЭВСиДВ СФНЦА РАН). Микробную массу культур бактерий культивировали в МПБ с исследуемым препаратом в течение 24 ч при температуре $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным веществам и их сочетаниям проводили методом последовательных серийных разведений в МПБ путем внесения 0,2 мл $1,5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл референтного штамма или изолята микроорганизма, выделенного при инфекционном заболевании телят, и последующего инкубирования в течение 24 ч при температуре $36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ в качестве изучаемых средств использовали водное 10% разведение препарата Арговит®; 10% водный раствор препарата Биосиб Ацид® и комплекс 10% водного раствора, состоящий из 10%-го препарата Арговит® и 10% препарата Биосиб Ацид® в равном количестве.

Проведение оценки бактерицидной активности препаратов Арговит®, Биосиб Ацид® и комплекса Арговит®+Биосиб Ацид® показало его наибольшие показатели с *Str. disgalactiae* ATCC27957 (0,01 мкг / мл) > *St. aureus* ATCC 25953, *Str. agalactiae* ATCC 12386, *E. coli* ATCC 25922 (0,05 мкг / мл) > *St. epidermidis* ATCC 14990 (0,1 мкг / мл) > *S. enteritidis* ATCC 13076 (0,2 мкг / мл) > *K. pneumoniae* 71, *Pr. vulgaris* ATCC 6380 (0,5 мкг / мл).

Бактерицидная активность изучаемых препаратов была значительно ниже (в 2-20 раз) для полевых изолятов *Str. agalactiae*, *E. coli* (0,05 мкг/мл) > *St. epidermidis*, *Str. disgalactiae* (0,1 мкг/мл) > *Pr. vulgaris* (1,0 мкг/мл) > *St. aureus* (1,0 мкг/мл) > *S. enteritidis* (1,25 мкг/мл) > *K. pneumoniae* (2,0 мкг/мл), что можно объяснить дли-

тельным контактом в организме животного с антибактериальными веществами (табл. 4).

Таблица 4 – Сравнительная оценка бактерицидной активности компонентов лабораторного образца препарата Аргоцид

Препарат	Бактерицидная концентрация, мкг / мл			
	Арговит [®]	Биосиб Ацид [®]	Арговит [®]	Биосиб Ацид [®]
	<i>S. enteritidis</i> ATCC 13076		<i>S. enteritidis</i>	
Арговит [®]	0,4	-	2,0	-
Биосиб Ацид [®]	-	5,0	-	40,0
Биосиб Ацид [®] + Арговит [®]	0,2	2,5	1,25	50
	<i>St. aureus</i> ATCC 25953		<i>St. aureus</i>	
Арговит [®]	1,0		2,0	
Биосиб Ацид [®]		12,5		25,0
Биосиб Ацид [®] + Арговит [®]	0,05	0,1	1,0	12,5
	<i>St. epidermidis</i> ATCC 14990		<i>St. epidermidis</i>	
Арговит [®]	0,2		0,5	
Биосиб Ацид [®]		2,5		8,0
Биосиб-Ацид [®] + Арговит [®]	0,1	1,25	0,1	0,2
	<i>Str. disgalactiae</i> ATCC27957		<i>Str. disgalactiae</i>	
Арговит [®]	0,1		0,5	
Биосиб-Ацид [®]		12,5		25,0
Биосиб Ацид [®] + Арговит [®]	0,01	1,25	0,1	5,0
	<i>Str. agalactiae</i> ATCC12386		<i>Str. agalactiae</i>	
Арговит [®]	0,1		0,2	
Биосиб Ацид [®]		10,0		10,0
Биосиб Ацид [®] + Арговит [®]	0,05	0,1	0,05	0,1
	<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 6380		<i>Pr. vulgaris</i>	
Арговит [®]	2,0		5,0	
Биосиб Ацид [®]		50,0		100,0
Биосиб Ацид [®] + Арговит [®]	0,5	10,0	1,0	20,0
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>P. aeruginosa</i>	
Арговит [®]	1,0		5,0	
Биосиб Ацид [®]		20,0		20,0
Биосиб Ацид [®] + Арговит [®]	0,1	1,25	0,5	6,25
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>E. coli</i>	
Арговит [®]	1,0		0,2	
Биосиб Ацид [®]		10,0		10,0
Биосиб Ацид [®] + Арговит [®]	0,05	0,1	0,05	0,1
	<i>K. pneumoniae</i> 71		<i>K. pneumoniae</i>	
Арговит [®]	0,5		1,0	
Биосиб Ацид [®]		50,0		100,0
Биосиб Ацид [®] + Арговит [®]	0,5	10,0	2,0	10,0

Проведённые исследования показали, что лабораторный образец препарата Аргоцид при изучении бактерицидной активности обладал высокой антибактериальной активностью по сравнению с моно- применением препаратов Арговит® и Биосиб Ацид®. Отмечено, что бактерицидная активность в отношении музейных штаммов была выше, чем у изолированных штаммов, что видимо, вызвано длительным контактом изолятов с лекарственными антибактериальными веществами и контактом с иммунной системой макроорганизма (В.О. Чердакова и др., 2025(a)).

3.3. Влияние лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотикочувствительность микроорганизмов *in vitro*

Многочисленными исследованиями установлена возможность изменения антибиотикочувствительности микроорганизмов под действием антибактериальных лекарственных веществ. Наиболее распространённая реакция бактерий заключается в снижении антибиотикочувствительности с активизацией внехромосомных факторов антибиотикорезистентности кольцевых (плазмид) ДНК (С.В. Сидоренко, 2005; L. Zou, et al, 2017). Известно, что как прямой контакт AgNPs с микроорганизмами так и их применение при лечении мастита и эндометрита коров вызывает изменение антибиотикочувствительности микрофлоры (Н.Н. Шкиль, 2015, 2024; D.G. Ruiz, et al, 2022). В связи с этим проведены исследования влияния составных компонентов лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотикочувствительность микроорганизмов (табл. 5).

Рост антибиотикочувствительности *St. aureus* ATCC 25953 при культивировании с Биосиб Ацидом® составил – от 14,3 до 60,0%, а с Арговитом® и Аргоцидом – 14,3-100%. При этом отмечено появление антибиотикочувствительности у ранее устойчивых микроорганизмов к 3 препаратам после контакта с препаратом Арговитом® и к 2 после Аргоцида.

Таблица 5 – Изменение антибиотикочувствительности микроорганизмов при культивировании с Биосиб Ацидом[®], Арговитом[®] и Аргоцидом

Препарат	Контрольные значения	Биосиб Ацид [®]	%	Арговит [®]	%	Аргоцид	%
<i>St. aureus</i> ATCC 25953							
Амикацин	12	16	33,3	18	33,3	19	63,1
Гентамицин	14	17	21,4	20	21,4	18	28,6
Доксициклин	12	16	33,3	16	33,3	17	41,7
Канамицин	-	-	-	12	100	13	100
Карбенициллин	14	17	21,4	18	28,6	15	7,3
Левомецетин	-	-	-	-	-	-	-
Неомицин	14	16	14,3	17	21,4	18	28,6
Тетрациклин	10	14	40	18	80,0	15	50,0
Тилозин	-	-	-	16	100	12	100
Ципрофлоксацин	14	16	14,3	17	21,4	17	21,4
Цефотаксим	-	-	-	21	100	-	-
Цефутоксим	10	16	60	14	40,0	13	30,0
Энрофлоксацин	14	17	21,4	16	14,3	16	14,3
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853							
Амикацин	11	15	36,4	16	45,5	19	72,7
Гентамицин	13	17	30,8	17	30,8	19	46,2
Доксициклин	-	-	-	18	100	20	100
Канамицин	-	-	-	-	-	-	-
Карбенициллин	-	16	100	18	100	18	100
Левомецетин	10	16	60	16	60,0	16	60,0
Неомицин	-	17	30,8	18	38,5	19	46,2
Тетрациклин	10	15	50	17	70,0	18	80,0
Тилозин	-	-	-	18	100	15	100
Ципрофлоксацин	12	17	41,7	21	75,0	19	63,1
Цефотаксим	-	-	-	18	100	22	100
Цефутоксим	10	15	50	19	90,0	18	80
Энрофлоксацин	13	16	23,1	19	46,1	22	69,2
<i>E. coli</i> ATCC 25922							
Амикацин	10	14	40	16	60,0	18	80,0
Гентамицин	-	-	-	16	100	17	100
Доксициклин	12	14	16,6	18	46,2	16	33,3
Канамицин	-	-	-	-	-	-	-
Карбенициллин	14	18	28,6	16	14,3	18	28,6
Левомецетин	-	-	-	17	100	18	100
Неомицин	15	18	20	20	25,0	20	25,0
Тетрациклин	12	16	33,3	21	75,0	20	66,7
Тилозин	13	16	23,1	20	53,8	22	69,2
Ципрофлоксацин	16	18	12,5	22	37,5	23	43,8
Цефотаксим	-	-	-	23	100	19	100
Цефутоксим	14	18	28,6	24	71,4	21	50,0
Энрофлоксацин	15	17	13,3	21	40,0	23	53,3
<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 6380							
Амикацин	-	-	-	15	100	16	100
Гентамицин	12	16	33,3	17	33,3	20	66,7

Продолжнн таблицы 5

Доксициклин	14	16	14,3	17	14,3	21	50,0
Канамицин	-	-	-	-	-	-	
Карбенициллин	-	16	100	17	100	16	100
Левомецетин	10	15	50	16	60,0	17	70,0
Неомицин	14	16	14,3	18	28,6	20	43,0
Тетрациклин	-	16	100	17	100	21	100
Тилозин	-	14	100	15	100	20	100
Ципрофлоксацин	14	16	14,3	16	14,3	18	28,6
Цефотаксим	-	-	-	21	100	20	100
Цефуоксим	12	16	33,3	22	83,3	22	83,3
Энрофлоксацин	12	17	41,6	24	100	24	100
<i>K. pneumoniae</i> 71							
Амикацин	-	18	100	17	100	18	100
Гентамицин	14	20	21,4	18	28,6	18	28,6
Доксициклин	16	16	0	18	12,5	18	12,5
Канамицин	-	15	100	16	100	17	100
Карбенициллин	-	-	-	-	-	-	-
Левомецетин	16	20	25,0	22	37,5	16	0
Неомицин	-	16	100	21	100	16	100
Тетрациклин	-	18	100	23	100	17	100
Тилозин	-	18	100	24	100	20	100
Ципрофлоксацин	-	17	100	18	100	21	100
Цефотаксим	15	19	26,6	18	20,0	18	20,0
Цефуоксим	16	20	25,0	22	25,0	22	25,0
Энрофлоксацин	16	22	37,5	22	25	23	43,8

Наибольший рост антибиотикочувствительности *P. aeruginosa* ATCC 27853 показала после инкубации с Аргоцидом – 46,2-100% и с Арговитом® – 30,8-100%. Отмечено появление чувствительности к ранее резистентным к 4 (30,8%) препаратам после культивирования с Аргоцидом и Арговитом®.

Наименьший рост антибиотикочувствительности к антибактериальным препаратам отмечено у *E. coli* ATCC 25922 после культивирования с Биосиб Ацидом® на – 13,3-40,0%. Арговит® и Аргоцид значительно увеличивал показатель антибиотикочувствительности на 14,3-100% и на 25,0-100% соответственно. Кроме того, они влияли на появление ранее отсутствующей чувствительности к левомицетину, цефатоксиму и гентамицину.

Препараты Биосиб Ацид® и Арговит® повышали антибиотикочувствительность при контакте с *Pr. vulgaris* ATCC 6380 ко всем изучаемым препаратам на 14,3-100%. Наибольший рост чувствительности на 28,6-100% отмечен

после культивирования с Аргоцидом. Кроме этого, отмечено появление ране отсутствовавшей чувствительности к амикацину, карбенициллину, тилозину, энрофлоксацину и тетрациклину (В.С. Бряднов и др., 2023).

При контакте препаратов Арговита[®], Биосиб Ацида[®] и Аргоцида с *K. pneumoniae* 71 отмечен рост зоны задержки роста микроорганизма к изучаемым препаратам на 21,4-100%, при этом установлено появление чувствительности к 6 препаратам (46,2%) к которым ранее фиксировалась резистентность.

Результаты исследований *in vitro* показали, что все изучаемые препараты увеличивали показатель антибиотикочувствительности микроорганизмов. Лабораторный образец препарата Аргоцидом вызывал рост этого показателя у *St. aureus* ATCC 25953, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *Pr. vulgaris* ATCC 6380, *K. pneumoniae* 71 – на 14,3-100%.

3.4. Влияние лабораторного образца препарата Аргоцид на биопленкообразование микроорганизмов *in vitro*

Одним из значимых факторов патогенности микроорганизмов является биопленкообразование который регулируется экспрессией соответствующих генов при неблагоприятных условиях для бактерий. Биоплёнка – конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу. Обычно клетки погружены в выделяемое ими внеклеточное полимерное вещество (внеклеточный матрикс). Биоплёнка обладает пространственной и метаболической структурой сообщества микроорганизмов, расположенных на поверхности раздела сред. Обычно биоплёнки образуются в контакте с жидкостями при наличии необходимых для роста веществ. Поверхность, к которой прикреплена биоплёнка, может быть как неживой (камни, катетеры, имплантаты), так и поверхностью живого организма (стенки кишечника, зубы). Считается, что 95-99 % всех микроорганизмов в естественной среде существует в виде биоплёнки (Ю.А. Николаев, и др., 2007).

Многочисленными исследованиями установлено, что применение некоторых антибактериальных препаратов приводит к активизации роста биоплёнок. Для сравнительной оценки влияния лабораторного образца препарата Аргоцид на биоплёнкообразование использовали его компоненты – препараты Арговит® и Биосиб Ацид® (табл. 6.).

Таблица 6 – Влияние препаратов Арговит®, Биосиб Ацид® и лабораторного образца препарата Аргоцид на биоплёнкообразование микроорганизмов *in vitro*

Штамм микроорганизма	Контроль, усл.ед.	Арговит®		Биосиб Ацид®		Аргоцид	
		усл.ед.	%	усл.ед.	%	усл.ед.	%
<i>St. aureus ATCC 25953</i>	1,41±0,01	1,03±0,01*	-27,0	0,61±0,01*	-56,7	0,51±0,01*	-63,8
<i>St. epidermidis ATCC14990</i>	1,23±0,03	1,0±0,02*	-18,7	0,69±0,01*	-43,9	0,53±0,01*	-56,9
<i>Str. pyogenes ATCC 19615</i>	1,12±0,02	0,96±0,01*	-14,3	0,61±0,02*	-45,5	0,44±0,02*	-60,7
<i>S. enteritidis 182</i>	1,24±0,01	0,90±0,01*	-27,4	0,62±0,02*	-50,0	0,47±0,01*	-62,1
<i>Pr. vulgaris ATCC 6380</i>	1,17±0,01	0,83±0,02*	-29,1	0,60±0,01*	-48,7	0,51±0,02*	-56,4
<i>P. aeruginosa ATCC 27853</i>	1,31±0,01	0,95±0,02*	-27,5	0,64±0,01*	-51,1	0,42±0,01*	-67,9
<i>E. coli ATCC 25922</i>	1,26±0,01	0,99±0,01*	-21,4	0,61±0,01*	-51,6	0,38±0,01*	-69,8
<i>K. pneumoniae 71</i>	1,22±0,06	0,83±0,04*	-32,0	0,74±0,03*	-39,3	0,46±0,02*	-62,3

*- 0,05 < P

Результаты исследований показали наибольший уровень снижения (на 56,4-69,8%) биоплёнкообразования при применении лабораторного образца препарата Аргоцид у исследуемых микроорганизмов (В.О. Чердакова и др., 2024(в), 2025). Снижение этого показателя у препарата Биосиб Ацида® был выше (39,3-56,7%), чем у препарата Арговит® (14,3-32,0%), что видимо, связано с наличием радикалов NO-группы нитрита натрия (NaNO₃), который обеспечивает разрушение биоплёнок (Бряднов В.С., 2025).

3.5. Определение оптимальной терапевтической дозы лекарственной композиции лабораторного образца препарата Аргоцид при лечении желудочно-кишечных болезней телят

Для определения наиболее оптимальной терапевтической дозы лабораторного образца препарата Аргоцид, содержащий Арговит® и Биосиб ацид®, по принципу аналогов были сформированы три группы телят черно-пестрой породы, с клиническими признаками желудочно-кишечных болезней. Концентрация препарата Арговит (0,3 %) применяемая при лечении желудочно-кишечных патологиях телят обоснована и доказана работами М.Ю. Соколова и др., (2004) и Н.Н. Шкиля (2019).

Препарат Биосиб Ацида ранее не применялся при лечении желудочно-кишечных болезней телят, в связи, с чем проведены исследования по определению оптимальной дозы и его концентрации в составе препарата Аргоцид. Первоначально выбраны концентрации препарата – 2,0, 5,0 и 10,0%, что в 10-20 раз больше чем концентрация препарата Арговит установленная при сравнительной оценке бактерицидной активности компонентов лабораторного образца препарата Аргоцид для микроорганизмов (табл. 7).

Таблица 7 – Определение оптимальной терапевтической дозы лабораторного образца препарата Аргоцид

Концентрация действующих вещества	Доза, мл/кг живой массы	Выздоровело		Срок лечения, сут.
		гол.	%	
Группа 1 Арговит® 0,3% + Биосиб ацид® 2%	1	5	100	4,3±0,2
	2	5	100	4,0±0,2
	3	5	100	4,0±0,15
Группа 2 Арговит® 0,3% + Биосиб ацид® 5%	1	5	100	3,8±0,2
	2	5	100	3,2±0,2
	3	5	100	3,2±0,2
Группа 3 Арговит® 0,3% + Биосиб ацид® 10%	1	5	100	3,2±0,15
	2	5	100	3,2±0,3
	3	5	100	3,0±0,2

Изучаемые дозы Аргоцида соответствовали дозам применения Арговита и использовались для изучения при каждой концентрации. Применение лекарственной композиции с концентрацией действующих веществ в группе №1 (Арговит® 0,3% + Биосиб Ацид® 2,0% водные растворы) в дозах – 1,0, 2,0 и 3,0 мл / на 1 кг живой массы средний срок лечения телят при желудочно-кишечных болезнях составил – $4,3\pm0,2$, $4,0\pm0,5$, $4,0\pm0,6$ соответственно.

Изучение эффективности сочетаний действующих веществ в группе 2 (Арговит® 0,3% + Биосиб Ацид® 5,0%) показало снижение срока лечения в зависимости от дозы. При использовании испытуемой композиции в дозе 1,0 мл/ на 1 кг живой массы – срок лечения составил – $3,8\pm0,4$ сут; 2,0 мл/кг живой массы – $3,2\pm0,5$ сут; 3,0 мл/кг живой массы – $3,2\pm0,5$ сут.

При лечении телят группы №3 (Арговит® 0,3% + Биосиб Ацид® 10%) дозой 1,0 и 2,0 мл/ на 1кг живой массы – составил – $3,2\pm0,4$ сут., а 5,0 мл/ на 1 кг живой массы – срок лечения составил – $3,0\pm0,4$ сут (табл. 7).

Результаты проведённых исследований показали, что оптимальный состав компонентов лабораторного образца препарата Аргоцид включает препарат Арговит® 0,3% + Биосиб Ацид® 5% водных растворов, назначаемый перорально, 2,0 мл/ на 1 кг живого веса, 1 раз в сутки.

Телятам опытной группы вводили препарат в оптимальной концентрации который излучался в группе 2 (Арговит® 0,3% + Биосиб Ацид® 5%) перорально, 2,0 мл/кг живого веса, 1 раз в сутки, до клинического выздоровления.

Проведённые лабораторные микробиологические исследования чувствительности выделенной микрофлоры от телят с клиническими признаками желудочно-кишечных болезней показали наличие патогенной микрофлоры максимально чувствительной к левофлоксацину, в связи, с чем для определения эффективности действия лабораторного образца препарата Аргоцид был выбран препарат Лексофлон® (ООО «НИТА-ФАРМ», Россия).

Лексофлон® вводили крупному рогатому скоту внутримышечно в дозе 1,0 мл на 30 кг массы животного (5,0 мг левофлоксацина / на 1 кг массы тела), еже-

дневно, в течение 3-5 дней согласно инструкции (<https://www.nita-farm.ru/produktsiya/leksoflon/instruktsiya/?ysclid=m7a875jtvz559295734>).

Результаты лечения телят показали высокую эффективность применения лабораторного образца препарата Аргоцид срок лечения составил – $3,2 \pm 0,2$ сут., что на 40,6% меньше чем в контрольной группе – $4,5 \pm 0,2$ сут (табл. 8).

Таблица 8 – Терапевтическая эффективность лечения телят лабораторным образцом препарата Аргоцид и препаратом Лексофлон®

Группа	Срок лечения, сут
Контрольная (Лексофлон®)	$4,5 \pm 0,2$
Опытная (Аргоцид)	$3,2 \pm 0,2^*$

*- $0,05 < P$

3.6. Влияние лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотико-чувствительность микроорганизмов *in vivo*

Изучение антибиотикорезистентности микроорганизмов выделенных при лечении телят опытной и контрольных групп. Применение препарата Лексофлон® вызывало рост антибиотикорезистентности у всех видов изучаемых микроорганизмов: *K. pneumoniae* – к 3 (21,4%) препаратам (ципрофлоксацин, энрофлоксацин, тетрациклин – на 100%, левофлоксацин – 22,2%); *P. aeruginosa* – к 2 (14,3%) препаратам (к тетрациклину – на 12,5%; левофлоксацину – на 6,25%); *E. coli* – 7 (50,0%) препаратам (неомицин – на 14,3%, энрофлоксацин – на 16,7%, левомицетин – на 21,4%, доксициклин, канамицин, тетрациклин, цефуроксим – на 100%); *Pr. vulgaris* – 5 (35,7%) препаратам (к левофлоксацину на 22,2%, а к доксициклину, тетрациклину, ципрофлоксацину, тилозину отмечали утрату ранее присутствующей чувствительности на 100%); *S. enteritidis* – 6 (42,9%) препаратам (к ципрофлоксацину – 13,3%, левофлоксацину – 20,0%), при этом отмечали отсутствие ранее диагностируемой чувствительности к левомицетину, неомицину, тетрациклину, энрофлоксацину (табл. 9).

Таблица 9 – Изменение антибиотикочувствительности микроорганизмов при культивировании с Лексофлоном® и Аргоцидом

Препарат	Лексофлон®		%	Аргоцид		%
	до	после		до	после	
1	2	3	4	5	6	7
<i>K. pneumoniae</i>						
Амикацин	-	-	-	-	15,3±0,3	100
Гентамицин	-	-	-	-	16,3±0,2	100
Доксициклин	-	-	-	-	18,2±0,2	100
Канамицин	-	-	-	-	-	-
Карбенициллин	-	-	-	-	-	-
Левомецетин	-	-	-	-	-	-
Неомицин	-	-	-	15,2±0,5	16,5±0,3	6,7
Тетрациклин	10,2±0,2	-	-100	12,2±0,3	18,2±0,3	50
Тиловин	-	-	-	-	16,5±0,5	100
Ципрофлоксацин	14,3±0,05	-	-100	-	17,2±0,1	100
Цефотаксим	-	-	-	-	-	-
Цефуроксим	-	-	-	-	-	-
Энрофлоксацин	14,5±0,2	-	-100	-	18,1±0,2	100
Левифлоксацин	18,2±0,1	14,3±0,3	-22,2	-	18,2±0,2	100
<i>P. aeruginosa</i>						
Амикацин	-	-	-	-	-	-
Гентамицин	-	-	-	-	18,2±0,5	100
Доксициклин	-	-	-	-	16,5±0,5	100
Канамицин	-	-	-	-	-	-
Карбенициллин	-	-	-	-	-	-
Левомецетин	-	-	-	15,2±0,5	17,2±0,2	13,3
Неомицин	-	-	-	-	16,2±0,2	100
Тетрациклин	16,0±0,0	14,5±0,5	-12,5	18,2±0,5	18,2±0,2	0
Тиловин	14,5±0,2	14,5±0,5	0	15,3±0,3	16,2±0,2	6,7
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	-	-
Цефотаксим	-	-	-	-	-	-
Цефуроксим	-	-	-	-	17,2±0,2	100
Энрофлоксацин	-	-	-	-	18,2±0,2	100
Левифлоксацин	16,3±0,2	15,5±0,6	-6,25	-	17,2±0,2	100
<i>E. coli</i>						
Амикацин	-	-	-	-	15,0±0,2	100
Гентамицин	-	-	-	-	18,0±0,2	100
Доксициклин	15,2±0,2	-	-100	-	16,2±0,5	100
Канамицин	16,2±0,2	-	-100	-	-	-
Карбенициллин	-	-	-	-	-	-
Левомецетин	14,3±0,2	11,8±0,7	-21,4	16,2±0,5	19,2±0,3	18,75
Неомицин	14,2±0,5	12,2±0,2	-14,3	15,5±0,2	20,2±0,2	33,3
Тетрациклин	15,2±0,5	-	-100	14,5±0,5	21,1±0,2	50,0
Тиловин	-	-	-	-	16,3±0,2	100
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	15,2±0,2	100
Цефотаксим	-	-	-	-	-	-
Цефуроксим	14,2±0,5	-	-100	-	-	-

Продолжение таблицы 9						
Энрофлоксацин	18,3±0,2	15,2±0,2	-16,7	15,2±0,5	18,2±0,2	20,0
Левифлоксацин	-	-	-	15,2±0,2	20,5±0,2	33,3
<i>Pr. vulgaris</i>						
Амикацин	-	-	-	-	16,2±0,2	100
Гентамицин	-	-	-	-	18,2±0,2	100
Доксициклин	14,2±0,3	-	-100	-	16,2±0,2	100
Канамицин	-	-	-	-	-	-
Карбенициллин	-	-	-	-	-	-
Левомецетин	-	-	-	15,3±0,3	18,2±0,2	20,0
Неомицин	-	-	-	16,6±0,2	19,2±0,5	18,75
Тетрациклин	15,2±0,3	-	-100	15,7±0,3	20,5±0,5	33,3
Тилозин	15,2±0,3	-	-100	-	18,5±0,3	100
Ципрофлоксацин	14,3±0,2	-	-100	-	16,5±0,5	100
Цефотаксим	-	-	-	-	-	-
Цефуроксим	-	-	-	14,3±0,5	16,5±0,2	14,3
Энрофлоксацин	-	-	-	-	-	-
Левифлоксацин	18,3±0,2	14,3±0,2	-22,2	14,5±0,2	18,2±0,2	28,6
<i>S. enteritidis</i>						
Амикацин	-	-		-	-	-
Гентамицин	-	-		-	16,5±0,2	100
Доксициклин	-	-		-	16,2±0,2	100
Канамицин	-	-		-	18,2±0,0	100
Карбенициллин	-	-		-	17,5±0,2	100
Левомецетин	15,2±0,4	-	-100	-	19,5±0,3	100
Неомицин	17,5±0,2	-	-100	16,5±0,2	19,2±0,3	18,75
Тетрациклин	15,5±0,5	-	-100	16,2±0,5	18,2±,2	12,5
Тилозин	-	-	-	15,5±0,2	20,2±0,2	33,3
Ципрофлоксацин	15,5±0,0	13,2±0,4	-13,3	16,2±0,3	18,2±0,3	12,5
Цефотаксим	-	-	-	-	15,2±0,2	100
Цефуроксим	-	-	-	-	-	-
Энрофлоксацин	16,2±0,2	-	-100	-	-	-
Левифлоксацин	20,5±0,8	16,5±0,2	-20	-	18,2±0,3	100

Лечение телят лабораторным образцом препарата Аргоцид вызывало рост антибиотикочувствительности у изолятов *K. pneumoniae* к 9 (64,3%) препаратам (к неомицину – на 6,7%, тетрациклину – 50,0%), при этом отмечено появление антибиотикочувствительности к ранее отсутствующим препаратам (амикацину, гентамицину, доксициклину, тилазину, ципрофлоксацину, энрофлоксацину, левофлоксацину); у *P. aeruginosa* к 9 (64,3%) препаратам (к тилозину – 6,7%, левомицетину – 13,4%), а к гентамицину, доксициклину, неомицину, цефуроксиму, энрофлоксацину, левофлоксацину отмечено появление ранее отсутствующей чувствительности; у *E. coli*, к 10 (71,4%) препаратам (к левомицетину

18,75%, энрофлоксацину на 20,0%, неомицину, левофлоксацину на 33,3%, тетрациклину на 50,0%, а к тилозину, цiproфлоксацину, амикацину, доксициклину, гентамицину установлена чувствительность которая ранее отсутствовала; у *Pr. vulgaris* к 10 (71,4%) препаратам (к цефуроксиму – 14,3%, неомицину – 18,75 %, левомицетину – 20,0%, левофлоксацину – 28,6%, тетрациклину – 33,3%, при этом к амикацину, гентамицину, доксициклину, цiproфлоксацину, тилозину установлена ранее отсутствующая антибиотикочувствительность. Длительный контакт Аргоцида при лечении телят вызвал рост чувствительности у *S. enteritidis* к 11 (78,6%) препаратам (к тетрациклину, цiproфлоксацину – на 12,5%, неомицину – 18,75%, тилозину – 33,3%), а к гентамицину, доксициклину, канамицину, карбенициллину, левомицетину, цефатоксиму, левофлоксацину определена ранее отсутствующая чувствительность.

Результаты исследований влияния лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотикочувствительность установлен рост этого показателя у *K. pneumoniae*, *S. enteritidis*, *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa* показал к 9-11 препаратам (64,3-78,6%) на 12,5-100 %, при этом Лексофлон® вызывал снижение чувствительности к 3-7 (21,4-50,0%) препаратам и её утратой у ранее установленной к 3-4 препаратам (21,4-28,6%).

3.7. Влияние лабораторного образца препарата Аргоцид на биопленкообразование микроорганизмов *in vivo*

Исследования влияния лабораторного образца препарата Аргоцид на микроорганизмы *in vitro* показали снижение биоплёнкообразования у *St. aureus* ATCC 25953, *St. epidermidis* ATCC 14990, *Str. pyogenes* ATCC 19615, *S. enteritidis* 182, *Pr. vulgaris* ATCC 6380, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* 71 на 56,4-69,8% (табл. 6). Подтверждение возможности снижения биоплёнкообразования микроорганизмов получено при лечении же-

лудочно-кишечных болезней телят лабораторным образцом препарата Аргоцид (табл.10).

Таблица 10 – Влияние антибактериальных препаратов на биоплёнкообразование микроорганизмов при лечении желудочно-кишечных болезней телят

Микроорганизм	Биопленкообразование, усл.ед.					
	Контрольная (Лексофлон®)		Опытная (Аргоцид)			
	до	после	до	%	после	%
<i>S. enteritidis</i>	0,90±0,03	1,13±0,06	0,95±0,03*	5,5	0,6±0,01*	-46,9
<i>Pr. vulgaris</i>	0,83±0,01	1,12±0,04	0,9±0,04*	8,4	0,63±0,01*	-43,8
<i>P. aeruginosa</i>	0,95±0,02	1,16±0,07	0,92±0,03*	-3,1	0,56±0,01*	-51,7
<i>E. coli</i>	0,99±0,01	1,2±0,06	0,94±0,01*	5,1	0,7±0,01*	-41,7
<i>K. pneumoniae</i>	0,88±0,05	1,22±0,08	0,97±0,01*	9,2	0,66±0,05*	-45,9

*- 0,05 < P

Проведённые исследования показали, что Аргоцид снижал биоплёнкообразование у микроорганизмов *S. enteritidis*, *Pr. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* при лечении на 41,7-51,7% Бряднов В.С., 2025).

3.8. Влияния лабораторного образца препарата Аргоцид на биохимические показатели крови при лечении желудочно-кишечных болезней телят

Проведение биохимических исследований сыворотки крови телят при определении эффективности лечения препаратом Аргоцид желудочно-кишечных болезней отражает как изменения обмена веществ, так и характеризует его токсикологические свойства (табл.11).

При исследовании биохимических показателей крови телят контрольной и опытной группы до проведения лечения, отмечено низкое содержанием электролитов (натрий на 2,9-5,8%, калий на 5-10%, железо на 10,0% только в опытной группе, хлориды на 9,6-5,9%, магний на 14,3-12,9%) и повышенное

Таблица 11 – Биохимические показатели крови телят при лечении желудочно-кишечных болезней Аргоцидом и Лексофлоном®

Показатель	Аргоцид		Лексофлон®		Физиологическая норма
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Белок, г/л	80,2 $\pm$ 2,19	76,4 $\pm$ 5,64	82,3 $\pm$ 3,6	74,9 $\pm$ 3,7	61,6-82,2
Альбумин, г/л	38,2 $\pm$ 2,1	35,4 $\pm$ 2,2	37,7 $\pm$ 1,6	34,7 $\pm$ 1,7	27,5-39,4
Кальций, ммоль/л	2,13 $\pm$ 0,15	2,43 $\pm$ 0,18	2,21 $\pm$ 0,16	2,34 $\pm$ 0,1	2,1-2,8
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,71 $\pm$ 0,12	2,14 $\pm$ 0,14	1,67 $\pm$ 0,12	1,94 $\pm$ 0,15	1,4-2,5
Натрий, ммоль/л	130,4 $\pm$ 3,32	142,5 $\pm$ 2,43	134,2 $\pm$ 4,2	143,1 $\pm$ 5,3	138-148
Калий, ммоль/л	3,8 $\pm$ 0,21	4,7 $\pm$ 0,23	3,6 $\pm$ 0,19	4,4 $\pm$ 0,28	4,0-5,8
Железо, мкмоль/л	20,5 $\pm$ 1,1	25,8 $\pm$ 0,9	22,8 $\pm$ 0,7	25,6 $\pm$ 1,0	22,7-28,9
Хлориды, ммоль/л	85,9 $\pm$ 4,52	96,5 $\pm$ 3,8	89,4 $\pm$ 3,7	98,5 $\pm$ 2,8	95-108
Магний, ммоль/л	0,62 $\pm$ 0,06	0,98 $\pm$ 0,04	0,6 $\pm$ 0,07	1,0 $\pm$ 0,03	0,7-1,2
Глюкоза, ммоль/л	2,1 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,07	2,1 $\pm$ 0,16	2,3 $\pm$ 0,02	2,3-4,1
АСТ, Ед/л	16,9 $\pm$ 1,1	10,5 $\pm$ 1,03	17,3 $\pm$ 1,4	11,4 $\pm$ 1,01	0-56,9
АЛТ, Ед/л	14,1 $\pm$ 1,0	9,7 $\pm$ 0,31	15,8 $\pm$ 0,7	12,4 $\pm$ 0,75	0 - 35,4
Билирубин общий, мкмоль/л	7,3 $\pm$ 0,08	5,0 $\pm$ 0,23	4,2 $\pm$ 0,02	5,0 $\pm$ 0,12	0,7-14,0
Креатинин, мкмоль/л	79,0 $\pm$ 3,8	87,6 $\pm$ 5,1	73,2 $\pm$ 2,7	84,5 $\pm$ 3,4	55,8-162,4
Холестерин, ммоль/л	2,1 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 0,18	2,13 $\pm$ 0,14	2,6 $\pm$ 0,16	1,6-5,0
Мочевина, мкмоль/л	6,5 $\pm$ 0,26	5,8 $\pm$ 0,24	7,1 $\pm$ 0,5	6,7 $\pm$ 0,46	2,8-8,8
Щелочная фосфатаза, Ед/л	63,1 $\pm$ 4,5	71,5 $\pm$ 5,0	66,1 $\pm$ 4,18	87,3 $\pm$ 4,2	18-153

содержанием белка вследствие синдрома диареи. При проведении лечения телят отмечено восстановление показателей в пределах физиологической нормы. Лечение телят лабораторным образцом препарата Аргоцид вызывало изменения биохимических показателей крови в физиологических границах, что говорит об отсутствии его выраженного токсического действия.

3.9. Экономическая эффективность ветеринарных мероприятий при лечении желудочно-кишечных болезней телят лабораторным образцом препарата Аргоцид и Лексофлон®

Оценку экономической эффективности применения ветеринарных препаратов, содержащих наночастицы серебра и Биосиб Ацида, проводили при лечении желудочно-кишечных болезней телят. Результаты лабораторных исследований показали, что наибольшей чувствительностью выделенные патогенные микроорганизмы были чувствительны к левофлоксацину. В связи, с чем при оценке эффективности лабораторного образца препарата Аргоцид был выбран препарат Лексофлон® содержащий антибиотик левофлоксацин, который вводят крупному рогатому скоту внутримышечно в дозе 1,0 мл на 30 кг массы животного (5,0 мг левофлоксацина на 1 кг массы тела), ежедневно в течение 3-5 дней. Убой на мясо крупного рогатого скота и свиней проводят не ранее чем через 9 суток. При расчёте экономической эффективности проведённых ветеринарных мероприятий с участием лабораторного образца препарата Аргоцид использовали статистические данные хозяйства, цены на ветеринарные препараты и материалы и др. (табл. 12).

Для проведения вычислений показателей экономической эффективности проводимых ветеринарных мероприятий при лечении телят препаратами Аргоцид и Лексофлон®, были проведены следующие расчёты.

Затраты на лечение 1 телёнка в опытной группа с применением лабораторного образца препарата Аргоцид

Стоимость концентрированного раствора Аргоцид :

Биосиб Ацид – 163 руб /1литр; 1мл = 0,16 руб.

Аргоцид содержит в 100 мл содержит 5 мл (5,0%) препарата Биосиб Ацид, таким образом 100 мл Аргоцида содержат 5 мл при его стоимости – $5 \cdot 0,16 \text{ руб.} = 0,8 \text{ руб.}$

Арговит – 4500 руб /1 литр, 1 мл – $4,5 \text{руб} \cdot 2 \text{ мл} = 9 \text{ руб.}$

Таблица 12 – Показатели для расчёта экономической эффективности лечения телят

Показатель	Аргоцид	Лексофлон®
Число телят в группе, гол.	43	45
Средний срок лечения 1 телёнка, сут.	3,2	4,5
Вынужденный убой больных телят, гол.	-	-
Среднесуточный привес 1 телёнка, кг	406,2	387,5
Пало, голов	-	2
Стоимость препарата за 100 мл, руб.	9,8	1200
Затраты на лечение на 1 животное, руб.	14,7	96,0
Закупочная цена 1 кг, руб.	100	
Среднесуточный привес 1 здорового телёнка, кг	0,688	
Стоимость 1 дозы препарата, руб.	4,4	20
Стоимость ваты хирургической затраченного на обработку 1 животного, руб.	1,0	
Стоимость спирта, затраченного на обработку 1 животного, руб.	0,5	
Стоимость курса лечения по группе, руб.	1 644,75	5 085,00
Предотвращенный экономический ущерб, руб.	78 679,68	56 176,75
Экономический эффект, проводимых ветеринарных мероприятий, руб.	77 034,93	51 091,75
Экономическая эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на 1 руб. затрат, руб.	46,8	10,04

Таким образом, цена препарата Аргоцид за 100 мл складывается из цены препаратов Арговит 2,0 мл (2,0%) – 9 руб. и Бисиб Ацида 5,0 мл (5,0%) – 0,8 руб.

Стоимость 100 мл препарата Лексофлон® – 1200 руб; 1 мл – 12 руб.

Стоимость препарата Лексофлон® на курс лечения 1 телёнка $2\text{мл} \cdot 60\text{кг} = 2\text{мл} \cdot 4\text{раза} = 8,0\text{мл} \cdot 12,0\text{руб.} = 96\text{руб.}$

Затраты на лечение 1 телёнка в контрольной группе с применением препарата Лексофлон®

Стоимость 100мл 5%-го препарата Лексофлон® – 1200 руб.

Стоимость препарата Лексофлон® на курс лечения 1 телёнка: 2мл • 60 кг = 2мл • 4 раза = 8,0 мл • 12,0 руб. = 96 руб.

Стоимость трудозатрат на 1 курс лечения

Оклад ветеринарного врача – 45 000 руб.

Одно внутримышечное введение антибиотика Лексофлон® – 1 мин, на курс лечения 1 мин • 4 = 4 мин. Стоимость трудозатрат на курс лечения 1 телёнка препаратом Лексофлоном®: 45 000 руб. : 22дн.: 8ч. : 60 мин • 4 мин = 17,0 руб.

Одно выпаивание препарата Аргоцид - 3 мин. на курс лечения 3 мин • 3 = 9 мин. Стоимость трудозатрат на курс лечения 1 телёнка препаратом Аргоцид: 45 000 руб.: 22дн.: 8ч.: 60 мин • 9 мин = 38,25 руб.

Общие затраты при лечении 1 телёнка препаратом Лексофлоном® 1 телёнка: 96,0 руб. + 17,0 руб. = 113,0 руб.

Расчет общих затрат на ветеринарные мероприятия (З_в) проводится по формуле:

$$З_v = З_{\text{мат.}} + З_{\text{затраты раб.времени}} \cdot М, \text{ где}$$

З_в – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.;

З_{мат.} – затраты материальные, руб.;

З_{затраты раб.времени} – затраты рабочего времени на проведение ветеринарных мероприятий, руб.;

М – количество павших животных, гол.

Стоимость курса лечения по группе лечения препаратом Лексофлоном®, руб. 113,0 руб. • 45 голов = 5 085 руб.

Общие затраты на лечении 1 телёнка препаратом Аргоцид З_{мат.} + З_{затраты раб.времени} = 14,7 руб. + 38,25 руб. = 52,95 руб. Стоимость курса лечения по группе лечения препаратом Аргоцид, руб. 38,25 руб. • 43 голов = 1 644,75 руб.

Расчет материальных затрат при терапии телят проводили по формуле:

$$О_{мз} = К_{\text{забол жив}} \cdot (Ц_{\text{пр}} + Ц_{\text{пр спирта}} + В) \cdot С_{\text{леч.}}, \text{ где}$$

$\Pi_{\text{пр}}$ – стоимость препарата, израсходованного на 1 животное на курс лечения, руб.;

$K_{\text{забол. жив}}$ – количество заболевших животных, гол.;

$\Pi_{\text{пр спирта}}$ – стоимость спирта, затраченного на обработку 1 животного (0,2 руб./гол.);

B – стоимость ваты хирургической, затраченной на обработку 1 животного (0,6 руб. / гол.);

$C_{\text{леч}}$ – срок лечения, сут;

Расчет трудовых затрат (O_T) при лечении телят проводили по формуле:

$$O_T = B_{\text{на обработку}} \cdot K_{\text{забол жив}} \cdot M / \text{Ч}_{\text{ставка}}, \quad \text{где}$$

$B_{\text{на обработку}}$ – время, затраченное ветеринарным специалистом на обработку 1 гол.;

$K_{\text{забол жив}}$ – количество заболевших животных, гол.

M – срок лечения, сут;

$\text{Ч}_{\text{ставка}}$ – часовая ставка 60 мин.;

$O_T \text{ Аргоцид (опытная группа)} = 2 \text{ мин /гол.} \cdot 43 \text{ гол.} \cdot 3,2 \text{ сут.} / 90,36 \text{ руб. / ч} = 303,39 \text{ руб.}$

$O_T \text{ Лексофлон }^{\circledR} \text{ (контрольная группа)} = 2 \text{ мин /гол.} \cdot 45 \text{ гол.} \cdot 4,5 \text{ сут} / 90,36 \text{ руб. / ч} = 490,14 \text{ руб.}$

Материальные затраты при лечении ($O_{\text{мз}}$) проводили по формуле:

$O_{\text{мз}} \text{ Аргоцид (опытная группа)} = 43 \cdot (14,7 \text{ руб.} + 1,0 \text{ руб.} + 0,5 \text{ руб.}) \cdot 3,2 \text{ дн.} = 2229,12 \text{ руб.}$

$O_{\text{мз}} \text{ Лексофлон }^{\circledR} \text{ (контрольная группа)} = 45 \cdot (96,0 \text{ руб.} + 1,0 \text{ руб.} + 0,5 \text{ руб.}) \cdot 4,5 \text{ дн.} = 19743,75 \text{ руб.}$

Расчет затрат на лечение больных телят проводили по формуле:

$$Зв = O_{\text{мз}} + O_T + O_{\text{нф}}, \quad \text{где}$$

$O_{\text{мз}}$ – материальные затраты, включающие в себя стоимость препаратов;

O_T – затраты на оплату труда при осуществлении отдельных мероприятий;

$O_{нф}$ – налоговые отчисления;

$$O_{нф} = Z_{в. врача} \cdot ЕСН (30,2 \%) / 100\%$$

$$O_{нф} = 45\,000 \text{ руб.} \cdot 30,2\% / 100\% = 13\,590 \text{ руб.}$$

$$Z_{в. \text{ Аргоцид (опытная группа)}} = 2\,229,12 \text{ руб.} + 1\,644,75 \text{ руб.} + 13\,590 \text{ руб.} = 17\,463,87 \text{ руб.}$$

$$Z_{в. \text{ Лексофлон® (контрольная группа)}} = 19\,743,75 + 765,0 \text{ руб.} + 13\,590 \text{ руб.} = 34\,098,75 \text{ руб.}$$

Расчет оплаты труда ($O_{пТВ}$) ветеринарного специалиста за 1 ч, проводили по формуле:

$$O_{пТВ} = M_o : P_n, \text{ где}$$

M_o – месячный оклад, руб.

P_n – рабочая неделя 166ч (8 ч/день).

$$O_{пТВ} = 45\,000 \text{ руб.} : 166 \text{ ч} = 271,08 \text{ руб./ч.}$$

Расчёт экономического ущерба от снижения продуктивности (Y_2) производили по формуле:

$$Y_2 = M_3 \cdot (B_3 - B_6) \cdot T \cdot Ц, \text{ где}$$

Y_2 – экономического ущерба от снижения продуктивности, руб.

M_3 – количество заболевших животных, гол

$B_3 - B_6$ - среднесуточная продуктивность здоровых и больных животных;

T – продолжительность наблюдений, дней;

$Ц$ – цена реализации цены продукции, руб.

$$\text{Расчёт показателя по опытной группе Аргоцида: } Y_2 = 43 \text{ гол.} (0,688 - 0,406) \cdot 3,2 \text{ дн.} \cdot 100 \text{ руб.} = 3\,880,32 \text{ руб.}$$

Расчёт показателя по опытной группе Лексофлон® $Y_2 = 45$ гол. $(0,688 - 0,387) \cdot 4,5$ дн. $\cdot 100$ руб. = 6 095,25 руб.

Расчёт экономического ущерба от падежа животных (Y_{1M}) определяется по формуле:

$$Y_{1M} = M \cdot (C_{\pi} + B_{\pi} \cdot T_1 \cdot Ц) - C_{\phi}, \text{ где}$$

Y_{1M} – экономического ущерба от падежа животных

M – количество павших животных, гол.;

C_{π} – стоимость приплода при рождении, руб.;

B_{π} – валовая продукция, созданная за 1 день жизни животного, кг;

T_1 – продолжительность жизни молодняка, дней;

$Ц$ – цена реализации единицы продукции, руб.;

C_{ϕ} – фактическая дневная выручка от реализации продуктов убоя или трупного сырья, руб.

$$Y_{1M} \text{ Лексофлон}^{\circledR} \text{ (контрольная группа)} = 2 \cdot (10\,000 + 0,688 \cdot 30 \cdot 100) = 24\,128 \text{ руб.}$$

Расчет общей суммы экономического ущерба от болезни определяется по формуле:

$$Y_1 = Y_{1M} + Y_2, \text{ где}$$

Y_1 – общая сумма экономического ущерба от болезни, руб.

Y_{1M} – экономического ущерба от падежа животных, руб.

Y_2 – экономического ущерба от снижения продуктивности, руб.

$$Y_{1\text{Арогцид}} \text{ (контрольная группа)} = 0 \text{ руб.} + 3\,880,32 \text{ руб.} = 3\,880,32 \text{ руб.}$$

$$Y_1 \text{ Лексофлон}^{\circledR} \text{ (опытная группа)} = 24\,128 \text{ руб.} + 6\,095,25 \text{ руб.} = 30\,223,25 \text{ руб.}$$

Расчёт предотвращённого ущерба, в результате лечения больных животных, проводился по формуле:

$$П_{y2} = M_{л} * K_{л} * Ж * Ц - У_1, \text{ где}$$

$M_{л}$ – количество животных, подвергнутых лечению, гол.;

$K_{л}$ – коэффициент летальности (0,32);

$Ж$ – средняя масса животного (60 кг);

$Ц$ – цена единицы продукции (100 руб.);

$У_1$ – фактический экономический ущерб, руб.

$$П_{y2} \text{ Аргоцид (контрольная группа)} = 43 \cdot 0,32 \cdot 60 \cdot 100 - 3\,880,32 \text{ руб.} = 78\,679,68 \text{ руб.}$$

$$П_{y2} \text{ Лексофлон}^{\text{®}} \text{ (опытная группа)} = 45 \cdot 0,32 \cdot 60 \cdot 100 - 30\,223,25 \text{ руб.} = 56\,176,75 \text{ руб.}$$

Экономический эффект, полученный в результате проведения лечебных мероприятий ($\mathcal{E}_в$), рассчитывали как разницу показателей предотвращенного ущерба ($П_y$) и затрат на ветеринарные мероприятия ($З_в$):

$$\mathcal{E}_в = П_y - З_в, \text{ где}$$

$П_y$ – предотвращенный ущерб в результате проведения ветеринарных мероприятий, руб.

$З_в$ – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.;

$$\mathcal{E} \text{ Аргоцид (контрольная группа)} = 78\,679,68 \text{ руб.} - 1\,644,75 \text{ руб.} = 77\,034,93 \text{ руб.}$$

$$\mathcal{E} \text{ Лексофлон}^{\text{®}} \text{ (опытная группа)} = 56\,176,75 \text{ руб.} - 5\,085 \text{ руб.} = 51\,091,75 \text{ руб.}$$

Экономическую эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на 1 руб. затрат ($\mathcal{E}_р$), вложенных в лечение телят, определяли частным от деления полученного экономического эффекта по группе ($\mathcal{E}$) и затрат на лечебные мероприятия по формуле:

$$\mathcal{E}_р = \mathcal{E}_в : З_в, \text{ где}$$

$\mathcal{E}_в$ – экономический эффект в результате проведения лечебных мероприятий, руб.

Z_v – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.

$\mathcal{E}p_{\text{Аргоцид (опытная группа)}} = 77\,034,93 \text{ руб.} : 1\,644,75 \text{ руб.} = 46,8 \text{ руб.}$

$\mathcal{E}p_{\text{Лексофлон}^{\text{®}} \text{ (контрольная группа)}} = 51\,091,75 \text{ руб.} : 5\,085 \text{ руб.} = 10,04 \text{ руб.}$

Экономический эффект ветеринарных мероприятий при лечении желудочно-кишечных болезней телят опытной группы препаратом Аргоцид, составил 77 034,93 рублей, а при лечении препаратом Лексофлон[®] – 51 091,75 рублей в контрольной группе. Экономическая эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при лечении телят препаратом составила Аргоцид – 46,8 руб., при этом в контрольной группе лечения препаратом Лексофлон[®] – 10,04 руб. Таким образом, в результате проведённых исследований установлена экономическая эффективность применения препарата Аргоцид при лечении желудочно-кишечных болезней телят.

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Развитие промышленного животноводства привело к росту концентрации животных на ограниченных площадях, изменению рационов и как следствие росту определяющего значения в развитии патологий стресс факторов, которые способствуют снижению иммунного статуса и развитию различных инфекционных болезней вызванных условно-патогенной микрофлорой. Лечение животных антибактериальными веществами способствует росту количества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что значительно снижает эффективность химиотерапии и создаёт угрозу передачи факторов антибиотикоустойчивости человеку через продукты животного происхождения. Кроме того, остаточное количество антибактериальных веществ в этих продуктах может влиять на формирование антибиотикорезистентности микрофлоры человека (А.Г. Шахов, 2003; В.В. Макаров 2005; А.Л. Буланкин, 1996; Н.Р. Хасанов, 2012; Г.Н. Спиридонов и др., 2018; Н.Н. Шкиль, 2019).

В связи с этим отмечен рост интереса к новым методам, технологиям и препаратам обладающих антибактериальной активностью. Многочисленными исследованиями установлено, что препараты, полученные на основе нанотехнологий являются одним из возможных путей решения проблем антибиотикорезистентности микроорганизмов при лечении инфекционных патологий животных, а AgNPs обладают наибольшим бактерицидным потенциалом в отношении большинства бактерий, вирусов, грибов и простейших (В.А. Бурмистров и др., 2014; L. Zou et al. 2017; M. AlMatar et al., 2018; Z.D. Ozdal et al., 2019; Н.Н. Шкиль, 2019; М.М. Elsayed, 2020; M. Muddassir et al., 2022; Н.Н. Шкиль, 2023, 2024).

Болезни желудочно-кишечного тракта телят вызывают многочисленные представители бактерий, вирусов, простейших и грибов. Результаты исследований показали широкий спектр возбудителей бактериальной природы, который чаще всего был представлен: *S. enteritidis* в 36 (22,7%), *P. aeruginosa* 12 (7,6%), *E. coli* 49 (31,2%), *Pr. vulgaris* 39 (24,8%), *Kl. pneumoniae* 21 (13,7 %) исследованных пробах. Средний показатель антибиотикорезистентности бактерий (*P. aeruginosa*,

K. pneumoniae, *Pr. vulgaris*, *S. enteritidis*, *E. coli*) были установлены к 1-3 препаратам – у 7 (4,5%) изолятов, к 4-6 препаратам – у 21 (13,4%), к 7-10 препаратам – у 47 (30,0%), к 11-15 препаратам – у 11 (7,0 %), к 16 и более - у 18 (11,5%) изолятов.

Выделенные микроорганизмы находились в ассоциациях *Pr. vulgaris* + *E. coli* + *K. pneumoniae* – 12 (20,0%); *S. enteritidis* + *E. coli* + *K. pneumoniae* 9 (15,0%); *S. enteritidis* + *E. coli* + *Pr. vulgaris* 16 (26,7%); *S. enteritidis* + *Pr. vulgaris* 11 (18,3%); *E. coli* + *P. aeruginosa* 12 (20,0%), что соответствует результатам полученных большинством исследователей (Г.И. Григорьева и др., 2005; Н.В. Васильев и др., 2015; Н.А. Латушкина, 2016; Г. Н. Спиридонов и др., 2018; В.Н. Макарова и др., 2019).

Широкое применение антибактериальных препаратов в животноводстве привело к формированию явления антибиотикорезистентности микроорганизмов, что вызвало снижение эффективности химиотерапии и распространению антибиотико-резистентных штаммов бактерий, которые способны передаваться через животных и продукты животного происхождения, человеку формируя у него потенциальные очаги инфекционного процесса (Н.А. Зигангирова и др., 2006). В связи с этим отмечается рост исследований по поиску и синтезу новых антибактериальных средств обладающих высокими бактерицидными свойствами (М.Ю. Степанович, 2022; Н.Н. Шкиль, 2022; А.А. Байкалова, 2023).

Многочисленные исследования сочетанного применения AgNPs с различными антибактериальными препаратами, дезинфектантами, биологически активными веществами органического и неорганического происхождения позволяют существенно повысить бактерицидные свойства этих новых комплексных соединений (Á. Martin-Serrano et al., 2019; Д.А. Евглевский и др., 2023; Н.Н. Шкиль и др., 2023; 2024, (а), (б)).

Кормовые консерванты – препараты, обладающие бактерицидными свойствами, способные подавлять рост грибов, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в кормах при длительном хранении, включающие в свой состав органические кислоты и неорганические вещества, ферменты, метаболиты бактерий и пр. (Е.В. Андреева, 2004; Л.В. Красникова и др., 2014; И.В. Мельсито-

ва, 2016; S. Tanpong et al., 2021; A. Nasrollahzadeh et al., 2022; С.Ю. Баласанян, 2023). Доступность, низкая цена и выраженные бактерицидные свойства позволяют рассматривать кормовые консерванты как возможный компонент для создания комплексного препарата с высокими бактерицидными свойствами. Наиболее актуальным в научном и практическом отношении является поиск и совершенствование средств и способов терапии болезней животных с участием оппортунистической микрофлоры препаратами на основе наночастиц серебра.

Установлено, что при применении AgNPs выявлен эффект снижения или исчезновения антибиотикорезистентности микроорганизмов к некоторым антибиотикам и изменение динамики формирования биоплёнок бактерий (Н.Н. Шкиль и др., 2011, Патент 2721909 ... , 2020; D.G. Ruiz et al, 2022; N. Bogdanchikova et al., 2023, 2024; В.О. Чердакова и др., 2024).

Проведение оценки бактерицидной активности лабораторного образца препарата Аргоцид показало её наибольшие показатели у *Str. disgalactiae* ATCC27957 (0,01 мкг/мл) > *St. aureus* ATCC 25953, *Str. agalactiae* ATCC 12386, *E. coli* ATCC 25922 (0,05 мкг/мл) > *St. epidermidis* ATCC 14990 (0,1 мкг/мл) > *S. enteritidis* ATCC 13076 (0,2 мкг/мл) > *Kl. pneumoniae* 71, *Pr. vulgaris* ATCC 6380 (0,5 мкг/мл) полученные результаты подтверждают наличие бактерицидного эффекта у AgNPs препарата Арговит, при этом впервые установлено, что при добавлении к ним кормового консерванта Биосиб Ацид отмечено существенное увеличение бактерицидной активности AgNPs в 2-20 раз.

При исследовании установлено, что лабораторный образец препарата Аргоцид снижает процесс биоплёнкообразования *in vitro* на 56,4-69,8% у микроорганизмов *St. aureus* ATCC 25953, *St. epidermidis* ATCC 14990, *Str. pyogenes* ATCC 19615, *S. enteritidis* 182, *Pr. vulgaris* ATCC 6380, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* 71 и *in vivo* на 41,7-51,7%. у *S. enteritidis*, *Pr. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* при лечении телят желудочно-кишечных болезней телят. Полученные результаты подтверждают возможность снижения биоплёнкообразования наночастицами серебра при лечении

инфекционных патологий животных (D.G. Ruiz et al., 2022; N. Bogdanchikova et al., 2023, 2024).

Установлен рост показателя антибиотикочувствительности *in vitro* у *St. aureus* ATCC 25953, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *Pr. vulgaris* ATCC 6380, *K. pneumoniae* 71 после контакта с лабораторным образцом препарата Аргоцид на 14,3-100%.

Результаты исследований влияния лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотикочувствительность *in vivo* при лечении телят подтвердили ранее полученные результаты в условиях *in vitro*. Установлен рост этого показателя у *K. pneumoniae*, *S. enteritidis*, *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa* к 9-11 препаратам (64,3-78,6%) на 12,5-100%, при этом препарат Лексофлон® вызывал снижение чувствительности к 3-7 (21,4-50,0%) препаратам с её утратой у ранее установленной к 3-4 препаратам (21,4-28,6%). Полученные результаты подтверждают исследования роста антибиотикочувствительности установленный при контакте с AgNPs (M.F. Warsito et al, 2021).

Оптимальный состав компонентов лабораторного образца препарата Аргоцид включает Арговит® 0,3% и Биосиб Ацид® 5,0% водных растворов, назначаемый перорально 2,0 мл/ 1 кг живого веса, 1 раз в сутки. Результаты лечения телят показали высокую эффективность применения Аргоцида срок лечения, которого составил – $3,2 \pm 0,2$ сут., что на 40,6% меньше чем в контрольной группе – $4,5 \pm 0,2$ сут.

Экономический эффект ветеринарных мероприятий при лечении желудочно-кишечных болезней телят опытной группы препаратом Аргоцид, составил – 77 034,93 рублей, а при лечении в контрольной группе препаратами Лексофлон® – 51 091,75 рублей. Экономическая эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при лечении телят препаратом Аргоцид составила – 46,8 руб., при этом в контрольной группе лечения препаратом Лексофлон® – 10,04 руб.

Применение комплексного лабораторного образца препарата Аргоцид включающего в себя AgNPs и биологически активные вещества консерванта Био-

сиб Ацид позволяют получить высокий терапевтический эффект подтверждённых экономической эффективностью проводимых ветеринарных мероприятий за счёт воздействия на различные патогенетические механизмы возбудителя инфекций, а именно биоплёнкообразование и резистентность к бактерицидным препаратам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный лабораторный образец препарата Аргоцид обладает высокими бактерицидными и лечебными свойствами применение, которого при желудочно-кишечных болезнях телят характеризуется отсутствием негативного влияния на экологические характеристики микроорганизмов (антибиотикорезистентность, биоплёнкообразование).

1. Лабораторные исследования патологического и биологического материала от телят с клиническими признаками болезней желудочно-кишечного тракта выделены и идентифицированы микроорганизмы: *S. enteritidis* в 36 (22,7%), *P. aeruginosa* 12 (7,6%), *E. coli* 49 (31,2%), *Pr. vulgaris* 39 (24,8%), *Kl. pneumoniae* 21 (13,7%) пробах. Средний показатель антибиотикорезистентности бактерий (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Pr. vulgaris*, *S. enteritidis*, *E. coli*) были установлены к 1-3 препаратам – у 7 (4,5%) изолятов, к 4-6 препаратам – у 21 (13,4%), к 7-10 препаратам – у 47 (30,0%), к 11-15 препаратам – у 11 (7,0%), к 16 и более – у 18 (11,5%) изолятов.

2. Проведение оценки бактерицидной активности лабораторного образца препарата Аргоцид *in vitro* показало его наибольшие показатели у *Str. disgalactiae* ATCC27957 (0,01 мкг/мл) > *St. aureus* ATCC 25953, *Str. agalactiae* ATCC 12386, *E. coli* ATCC 25922 (0,05 мкг/мл) > *St. epidermidis* ATCC 14990 (0,1 мкг/мл) > *S. enteritidis* ATCC 13076 (0,2 мкг/мл) > *Kl. pneumoniae* 71, *Pr. vulgaris* ATCC 6380 (0,5 мкг/мл).

3. Лабораторный образец препарата Аргоцид снижает процесс биоплёнкообразования *in vitro* на 56,4 - 69,8 % у микроорганизмов *St. aureus* ATCC 25953, *St. epidermidis* ATCC 14990, *Str. pyogenes* ATCC 19615, *S. enteritidis* 182, *Pr. vulgaris* ATCC 6380, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* 71 и на 41,7-51,7% у *S. enteritidis*, *Pr. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* при лечении желудочно-кишечных болезней телят.

4. Установлен рост показателя антибиотикочувствительности лабораторного образца препарата Аргоцидом *in vitro* у *St. aureus* ATCC 25953, *P.*

aeruginosa ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *Pr. vulgaris* ATCC 6380, *K. pneumoniae* 71 на 14,3-100 %.

5. Результаты исследований влияния лабораторного образца препарата Аргоцид на антибиотикочувствительность при лечении телят, установили рост этого показателя у *K. pneumoniae*, *S. enteritidis*, *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa* к 9-11 препаратам (64,3-78,6%) на 12,5-100%, при этом препарат Лексофлон® вызывал снижение чувствительности к 3-7 (21,4-50,0%) препаратам с её утратой у ранее установленной к 3-4 препаратам (21,4-28,6%).

6. Оптимальный состав компонентов лабораторного образца препарата Аргоцид включает препарат Арговит® 0,3% + Биосиб Ацид® 5% водных растворов, назначаемый перорально, 2,0 мл/1 кг живого веса, 1 раз в сутки. Результаты лечения телят показали высокую эффективность применения Аргоцида срок лечения, которого составил – $3,2 \pm 0,2$ сут., что на 40,6% меньше чем в контрольной группе – $4,5 \pm 0,2$ сут.

7. Установлен экономический эффект ветеринарных мероприятий при лечении желудочно-кишечных болезней телят опытной группы лабораторным образцом препарат Аргоцид – 77 034,93 рублей, а при лечении в контрольной группе препаратами Лексофлон® – 51 091,75 рублей. Экономическая эффективность проводимых ветеринарных мероприятий на 1 рубль затрат при лечении телят лабораторным образцом препаратом Аргоцид составила - 6,8 руб., при этом в контрольной группе лечения препаратом Лексофлон® – 10,04 руб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Практические предложения исследовательской работы заключаются в разработке способа лечения телят применения лабораторного образца препарата Аргоцид перорально, 2,0 мл на 1 кг живой массы, 1 раз в день, до клинического выздоровления (решение научно-технического совета ФГБОУ ВО Университета биотехнологий от 19.12.2025 г).

2. Применение лабораторного образца препарата Аргоцид при лечении желудочно кишечных болезней телят вызывает рост антибиотикочувствительности микроорганизмов к 9-11 из 14 (64,3-78,6%) изученных препаратов на 12,5-100%, и снижению биоплёнкообразования (на 41,7-51,7%) у микроорганизмов, что позволяет рекомендовать его для лечения (Патент РФ № 2825162 от 21.09.2024).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы противодействия допингу в спорте в практике врача. Комментарий к Запрещенному списку – 2021 / Руководство для врачей по спортивной медицине / колл. авт., 2021 – 28 с.
2. Абдельхамид, С. М., Халифа Б. А. Микробиота, загрязняющая некоторые образцы жмыха в связи с их токсином и ферментом. BMC Microbiol 24, 209 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03345-x>
3. Андреева, Е.В. Применение электроактивированного консерванта в технологии заготовки сенажа с упаковкой в пленку / Е.В. Андреева // Инженерно-техническое обеспечение АПК. Реферативный журнал. – 2006. – № 2. – С. 498.
4. Андросова, Е. О. Формирование устойчивости *P. aeruginosa* к препаратам аминогликозидного ряда / Е. О. Андросова // МНСК-2022 : Матер. 60-й междунар. научн. студ. конф., Новосибирск, 2022. – С. 28.
5. Анпилогова, А. Е. Устойчивость *P. aeruginosa* к антибиотикам фторхинолонового ряда / А. Е. Анпилогова // МНСК-2022 : Матер. 60-й междунар. научн. студ. конф., Новосибирск, 2022. – С. 29.
6. Байкалова, А. А. Антибиотикорезистентность *Pseudomonas aeruginosa* / А. А. Байкалова // Сельскохозяйственные науки: Матер. 61-й междунар. научн. студ. конф., Новосибирск, 2023. – С. 46.
7. Баласанян, С. Ю. Сравнительный анализ натуральных и синтетических консервантов в пищевой индустрии / С. Ю. Баласанян // Вестник науки №12 (69) Т.4. С. 1390 - 1400. 2023г. ISSN 2712-8849 Электронный ресурс: [https:// www.Вестник-науки.рф/article/ 12038](https://www.Вестник-науки.рф/article/12038) (дата обращения: 14.10.2024 г.).
8. Бейкер, А., Кларк Л., Донован П. Cadence discovery: протокол исследования для определения дозы и механизма действия клинического испытания бензоата натрия у людей с резистентностью к лечению шизофрении. Испытания 22, 918 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05890-6>.

9. Бойченко, Ю. А. Механизм устойчивости *P. aeruginosa* к β -лактамным антибиотикам / Ю.А. Бойченко // МНСК-2022 : Матер. 60-й Междунар. научн. студ. конф., Новосибирск, 2022. – С. 36.
10. Бряднов, В. С. Актуальные факторы патогенности вирусных и бактериальных возбудителей болезней молодняка крупного рогатого скота / В.С. Бряднов, Н.Н. Шкиль // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2024. – № 4(73). – С. 158–167. – DOI: 10.31677/2072-6724-2024-73-4- 158-167.
11. Бряднов, В.С. Бактерицидная активность лабораторного образца препарата Аргоцид и его влияние на биоплёнообразование микроорганизмов / В.С. Бряднов // Молодые ученые: Современный взгляд на будущее АПК: сб. Х междунар. науч.-практич. конф. (р.п. Краснообск, 25 апреля 2025 г.). – Новосибирск: Агронаука, 2025. – С. 18-21.
12. Бряднов, В. С. Перспективы использования консервантов для профилактики и лечения болезней животных / В. С. Бряднов // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сб. IX Всеросс. научн. конф. с междунар. уч., Новосибирск: ИЦ НГАУ "Золотой колос", 2024. – С. 806-809.
13. Бряднов В. С., Шкиль Н. Н. Применение препарата Аргоцид для лечения желудочно-кишечных болезней телят / Методические рекомендации: ФГБОУ ВО НГАУ. – Новосибирск, 2025. – 27с.
14. Бряднов, В. С. Влияние консерванта Биосиб-Ацид на антибиотикорезистентность *Pr. vulgaris* ATCC 6380 / В. С. Бряднов, Н.Н. Шкиль // Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, стран СНГ и BRICS: Сб. научн. докл. XXV междунар. научн.-практ. форума Новосибирск: СФНЦА РАН, 2023. – 263-268 с.
15. Буланкин, А. Л. Разработка и применение новых лечебных препаратов при эндометритах, маститах коров и желудочно-кишечных заболеваниях телят: автореф. дисс. ... док. вет. наук: 16.00.04/ Буланкин Алексей Леонтьевич. – Краснодар, 1996. – 47 с.

- 16.Булдаков, А. С. Пищевые добавки. Справочник,— Санкт-Петербург, “Ut”, 1996, — 240 с.
- 17.Бурак, Л. Ч. Биоконсервация растительного сырья пробиотиками и полезными микроорганизмами / Л.Ч. Бурак, А.П. Завалей // Научное обозрение. Биологические науки. – 2023. – № 2. – С. 40-50.
- 18.Бухарин, О. В. Бактерионосительство / О. В. Бухарин, Н. В. Васильев, Б. Я. Усвятцов. – Екатеринбург, 1996. – 283 с.
- 19.Бухарин, О. В. Механизмы выживания бактерий / О. В. Бухарин, А. Л. Гинцбург, Ю. М. Романов // Москва : Издательство "Медицина", 2005. – 367 с. – ISBN 5-225-04856-0
- 20.Варакин, А. Т. Обмен веществ и молочная продуктивность коров чернопестрой породы при скармливании им люцернового силоса, приготовленного с новым консервантом / А.Т. Варакин, В.В. Саломатин, Д.В. Николаев, Н.В. Саломатина // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование 2008, №4(12), С.67-72.
- 21.Васильев, Н.В. Энтеропатогенные инфекции в нозологическом профиле инфекционных болезней крупного рогатого скота в Ставропольском крае / Н.В. Васильев, Н.А. Ожередова // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – № S1. – С. 66-69.
- 22.Волкова, В. Ю. Перспективы сочетанного применения ферментов и наночастиц серебра / В. Ю. Волкова // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сб. IX Всеросс. научн. конф. с междунар. уч., Новосибирск, 20 декабря 2024 года. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2024. – С. 833-836.
- 23.Ву Хоанг Иен, Определение консервантов в пищевых продуктах пьезосенсорами на основе млекулярноимпрентированных полимеров: дисс. ... канд. хим. наук: 1.4.1. / Воронеж – 2023 г. 115с.
- 24.Гаврилова, Н. А. Алгоритм копрологической диагностики кишечных протозоозов телят / Н. А. Гаврилова, Л. М. Белова, Ю. А. Щербина // Международный

- вестник ветеринарии. – 2020. – № 3. – С. 19-23. – DOI 10.17238/issn2072-2419.2020.3.19.
25. Григорьева, Г. И. Роль микроорганизмов (бактерий и вирусов) в возникновении желудочно-кишечных заболеваний новорожденных телят / Г.И. Григорьева, А.А. Арбузова, М.А. Кульчицкая // Ветеринарная патология. – 2005. – № 4(15). – С. 108-113.
26. Даукаев, Р. А. Оценка риска здоровью населения при поступлении металлов с растениеводческой продукцией / Р.А. Даукаев, А.С. Фазлыева, Г.Р. Аллаярова, С.Р. Афонькина [и др.]. Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: матер. XI межрегион. научн.-практ. конф. мол. уч. и спец. Роспотребнадзора с междунар. уч., 14-16 апреля 2021 г., Саратов: [в 2 т.] / Саратов: КУБиК, 2021. - Т. 2. - С. 37-39.
27. Гомбоев, Д. Д. Влияние нанокompозита серебра на продуктивность поросят, состав и активность их кишечной микрофлоры / Д.Д. Гомбоев, Н.А. Носенко, В.Ю. Коптев, А.А. Аришин // Достижения науки и техники АПК. 2014. № 9. С.52-54.
28. Докучаева, Е. А. Общая и экологическая биохимия: структура и функции липидов. Обмен липидов. Нуклеиновые кислоты. Компоненты нуклеиновых кислот: учебн.-методич. Пособ. / Е.А. Докучаева, В.Е. Сяхович, О.Г. Пархимович и др. – Минск : ИВЦ Минфина, 2018 – 69 с.
29. Донченко, А.С. Опыт применения препаратов, содержащих наночастицы металлов в ветеринарии / А.С. Донченко, Н. Н. Шкиль, В.А. Бурмистров Н.А. Шкиль // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2019. № 1. С. 58-64.
30. Евглевский, Д. А. Потенцирование биоцидных свойств йода, серебра, диметилсульфоксида / Д.А. Евглевский, А.В. Гостев, В.А. Кузьмин // Ветеринарная лабораторная практика : Сб. стат. и докл. на междунар. научн.-практ. конф., Санкт-Петербург, 2023. – С. 37-41.
31. Зигангирова, Н.А. Роль молочнокислых бактерией в распространении генов лекарственной устойчивости среди здоровых людей / Н.А. Зигангирова, Е.А.

- Токарская, Б.С. Нароницкий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – №2. – С. 106-109.
32. Капустин, А.В. Этиологическая структура и специфическая профилактика клостридиозов крупного рогатого скота и овец: дисс. ... док. биол. наук: 06.02.02 / Капустин Андрей Владимирович, 2019. – 288с.
33. Клименко, Е. С. Механизмы резистентности *P. aeruginosa* к полимиксинам / Е. С. Клименко // МНСК-2022 : материал. 60-й междунар. научн. студ. конф., Новосибирск, 10–20 апреля 2022 года. – Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2022. – С. 61.
34. Коваленко, А. М. Болезнь Мартелларо - подходы к конструированию нанодержащих средств для лечения коров / А.М. Коваленко, С.А. Хомутовская, Н.А. Белякова // Иппология и ветеринария. – 2018. – № 1(27). – С. 53-61.
35. Коптев, В. Ю., Боляхина С. А., Насартдинов Г. Ф., Бурмистров В. А. Средство для лечения ран различной этиологии у животных "Арговит Спрей-3"/ Международный вестник ветеринарии. 2018. № 2. С. 49-53.
36. Красникова, Л. В., Гунькова П. И. Микробиологическая безопасность пищевого сырья и готовой продукции: Учеб.-метод. пособие. – СПб.: НИУ ИТМО; ИХиБТ, 2014 – 91 с.
37. Красникова, Л. В., Гунькова П. И., Савкина О. А. Общая и пищевая микробиология: Учеб. пособие. Часть II. – СПб.: Университет ИТМО, 2016, 127с.
38. Красочко, П.А. Биотехнологические основы конструирования и использования иммунобиологических препаратов для молодняка крупного рогатого скота: автореф. дисс. док. биол. наук: 05.18.07 / Красочко Петр Альбинович. – Щёлково, 2009. – 46 с.
39. Крутяков, Ю. А. Эффективность нового антибактериального препарата Аргумистин® при хроническом эндометрите у коров / Ю.А. Крутяков, П.Г. Симонов, Ю.А. Хаперский, Б.В. Виолин, С.В. Федотов // Ветеринария. 2015. № 10. С. 42-45.
40. Латушкина, Н.А. Фармако-клиническая оценка препарата бактоцеллолактин на лабораторных и сельскохозяйственных животных: автореф. ... дисс. канд.

вет. наук: 06.02.03 / Латушкина Наталья Александровна. – Троицк, 2016. – 22 с.

41. Леонова, М.А. Эффективность применения препарата, содержащего наночастицы серебра, для терапии субклинического мастита коров / М.А. Леонова, Н.А. Шкиль, В.Ю. Коптев, И.С. Онищенко // В сб.: Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии; Матер. V междунар. съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов. 2015. С. 290-293.
42. Лунегов, А.М. Изучение антибактериальной и антимикотической активности Аргумистина / А.М. Лунегов, В.А. Кузьмин // Матер. Междунар. научн.-практ. конф., посвящ. 90-лет. факульт. ветеринар. медицины и технологии животноводства, проводимой на базе ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет имени Императора Петра I», – Воронеж, 2016. – С. 130-133.
43. Макаров В.В. Факторные болезни и причинность в инфекционной патологии / В.В. Макаров // Ветеринарная патология. 2005. № 3. С. 4-12.
44. Макарова, В. Н. Эпизоотологические аспекты острых желудочно-кишечных болезней новорожденных телят в хозяйствах Вологодской области / В.Н. Макарова, И.Н. Симанова, О.Б. Бадеева // Ветеринария и кормление. – 2019. – № 2. – С. 26-27. – DOI 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2019-2-9.
45. Мартыненко, Я. Н. Влияние основных факторов патогенности кишечной палочки на развитие болезни при эшерихиозе / Я.Н. Мартыненко, А.С. Тищенко // Научное обеспечение агропромышленного комплекса : Сб. стат. по матер. 73-й научн.-практ. конф. студентов по итогам НИР за 2017 год, Краснодар, 2018. – С. 193-195.
46. Мельситова, И. В. Качество и безопасность продуктов питания: пособие. В 2 ч. Ч. 2 Безопасность продуктов питания / И. В. Мельситова. – Минск: БГУ, 2016 – 199 с.

47. Методические указания по бактериологической диагностике смешанной кишечной инфекции молодняка животных, вызываемых патогенными энтеробактериями № 13-7-2/1759 (МСХ РФ, 1999 г.).
48. Миронова, С. А. Токсичность «Левомецитина» / С. А. Миронова // Сельскохозяйственные науки : Мат. 61-й междунар. научн. студ. конф., Новосибирск, 2023. – С. 102.
49. Никитин, И.Н. Организация и экономика ветеринарного дела / И.Н. Никитин, В.А. Апалькин // Изд., 5-е перераб. и доп. – М.: КолосС, 2006. – С. 210.
50. Николаев, Ю.А. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма? / Ю.А. Николаев, В.К. Плакунов // Микробиология. – 2007. – 76(2). – С. 149-163.
51. Оздемиров, А. А. Влияние патологии обмена веществ у стельных коров на состояние естественной резистентности новорожденных телят / А. А. Оздемиров // Ветеринария и кормление. – 2017. – № 5. – С. 34-36.
52. Онищенко, И. С. Лечение геморрагического цистита кошек препаратом на основе наночастиц серебра / И.С. Онищенко, С.А. Боляхина, Г.Ф. Насартдинова, В.Ю. Коптев // В сб.: Новейшие направления развития аграрной науки в работах молодых учёных / Сб. матер. VI междунар. научн.-практ. конф. 2017. – С. 149-156.
53. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» дискодиффузионным методом (2014 г.) / Метод. рекоменд. Утв. расширенное совещанием Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (Москва, 23.05.2014 г.).
54. Пасечко, Л. А. Повышение биоцидных и лечебных свойств фурацилина с коллоидными ионами серебра и антиоксидантами / Л.А. Пасечко, В.А.Кузьмин, И.И. Смирнов // Актуальные проблемы общества, науки и образования: современное состояние и перспективы развития: Матер. IV Междунар. научн.-практ. конф., Курск, 17-18 февраля 2017 года / Под ред. Ю. В. Фурмана. – Курск: Издательство «Перо», 2017. – С. 255-259.

55. Патент на изобретение RU 2147237 C1, Препарат для лечения колибактериоза телят и способ его применения / Бурмистров В.А., Шкиль Н.А., Репина В.В., Корнев В.К., Родионов П.П., Шкиль Н.Н. Оpubл. 10.04.2000. Заявка № 99100859/13 от 14.01.1999.
56. Патент на изобретение RU 2598338 Способ лечения серозного мастита крупного рогатого скота / Шкиль Н. Н., Филатова Е. В., Бурмистров В. А., Бурмистров А. В. C1, 20.09.2016. Заявка № 2015132240/15 от 03.08.2015.
57. Патент № 2690495 C1 Российская Федерация, МПК A61K 31/11, A61K 31/65, A61K 33/38. Способ повышения биоцидной и лечебной эффективности доксимага ионами серебра, глутаровым альдегидом и этонием / Д. А. Евглевский, В. А. Кузьмин, А. Ю. Королева. Правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Курский федеральный аграрный научный центр" № 2018114996 : заявл. 23.04.2018 : опубл. 04.06.2019
58. Патент № 2014836 C1 Российская Федерация, МПК A61K 31/00, A61P 31/04. Препарат для лечения острых респираторных болезней телят и способ их лечения : № 5029192/15 : заявл. 03.02.1992 : опубл. 30.06.1994 / П. Н. Сисягин, В. В. Сочнев, Г. Р. Реджепова [и др.] ; заявитель Научно-исследовательский ветеринарный институт Нечерноземной зоны РСФСР.
59. Патент РФ № 2825162 Способ борьбы с биоплёнками *Staphylococcus aureus* / Шкиль Н.Н., Чердакова В.О., Бряднов В.С. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский государственный аграрный университет (RU); Заявл.20241304765; 27.02.2024. – Оpubл. 21.09.2024. – Бюл. № 32.
60. Петлеван, Я. И. Роль β -лактамазы в формировании антибиотикоустойчивости микроорганизмов рода *Staphylococcus* / Я. И. Петлеван // МНСК-2022: Матер. 60-й междунар. научн. студ. конф., Новосибирск, 2022. – С. 78.
61. Руденко, К. В. Анализ сезонности возникновения энтерита у телят в условиях хозяйств Суровикинского района Волгоградской области / Наука и молодёжь: новые идеи и решения : Матер. XVI Междунар. научн.-практ. конф. Мол. Исс., Волгоград, 2023. – С. 406-407.

- 62.Руководство по борьбе со вспышками болезней пищевого происхождения, обусловленных биологическими факторами CXG 96-2022
https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXG%2B96-2022%252FCXG_096r.pdf
- 63.Сарафанова, Л. А. Пищевые добавки: Энциклопедия. – 2-е изд., испр. И доп. - СПб: ГИОРД, 2004. – 808 с.
- 64.Сельское хозяйство. Большой энциклопедический словарь. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1998. – 656 с.
- 65.Сидоренко, С.В. Механизмы резистентности микроорганизмов / С.В. Сидоренко // БИО. – 2005. – №5 (56). – С. 2-4.
- 66.Симонов, П. Г. Испытание терапевтического действия препарата Аргумистин при эндометритах у коров / П. Г. Симонов, Ю.А. Хапёрский, А.И. Ашенбреннер, М.Ю. Соколов, Н. Ю. Беляева // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 2. – С. 249-252.
- 67.Симонов, П. Г. Изучение терапевтической эффективности нового антибактериального препарата Аргумистин® при различных формах мастита коров / П. Г. Симонов, А.И. Ашенбреннер, Ю.А. Хапёрский, Б.В. Виолин, Ю.А. Крутяков // Аграрная наука. – 2016. – № 6. – С. 17-21.
- 68.Симонов, П.Г. Применение нового антибактериального препарата Аргумистин® при терапии высокопродуктивных коров с послеродовым гнойно катаральным эндометритом / П.Г. Симонов, А.И. Ашенбреннер, Б.В. Виолин, С.В. Федотов, А.А. Малышев, Ю.А. Крутяков // Ветеринария. – 2016. – № 12. – С. 17-20.
- 69.Симонов, П. Г. Применение препарата Аргумистин® в терапии эндометрита у коров / П. Г. Симонов, А.М. Лунегов, В. А. Кузьмин, Б. В. Виолин, Ю. А. Крутяков // В сб.: Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии. Матер. IV-го междунар. конгр. ветеринар. фармакологов и токсикологов. – 2016. – С. 171-174.

- 70.Симонов, П. Г. Терапевтическая эффективность серебросодержащих препаратов при различных формах маститов у коров / П.Г. Симонов, А.Ю. Алиев, Н.С. Белозерцева, С.В. Федотов // Ветеринария. – 2024. – № 7. – С. 38-42.
- 71.Симонов, П. Г. Определение антимикробной активности препарата «Аргумистин®» / П.Г. Симонов, Ю.А. Крутяков // В сб.: Современные достижения ветеринарной науки и практики. Сб. Матер. Междунар. научн.-практ. конф., посвящ. 60-летнему юбилею факультета ветеринарной медицины АГАУ, Барнаул, 2023. – С. 124-127.
- 72.Симонов, П. Г. Определение остаточного количества действующих веществ препарата «Аргумистин» в молоке при лечении субклинических маститов / П.Г. Симонов, А.Ю. Алиев, С.В. Федотов // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2024. – № 2 (50). – С. 254-260.
- 73.Скриплева, Т.А. Применение Аргумистина® при смешанных бактериальных энтероинфекциях телят: автореф. дисс. ... кан. вет. наук: 06.02.02 / Скриплева Тамара Александровна. – Санкт-Петербург, 2017. – 22с.
- 74.Солошенко, В. А. Рекомендации по применению наносеребра в рационах сельскохозяйственных животных / Рекомендации. ФГБУН СФНЦА РАН., Новосибирск. – 2020. – 163 с.
- 75.Спиридонов, А. Г. Разработка и оценка эффективности вакцины ассоциированной против анаэробной энтеротоксемии и эшерихиозной диареи телят: автореф. ... дисс. канд. биолог. наук: 06.02.02 / Спиридонов Антон Геннадьевич. – Казань, 2013. – 18 с.
- 76.Спиридонов, Г. Н. Изыскание средств специфической профилактики и лечения анаэробной энтеротоксемии и эшерихиозной диареи телят / Г.Н. Спиридонов, Х.Н. Макаев // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2018. – Т. 16. – С. 191-204.
77. Степанович, М. Ю. Международные исследования антибиотикорезистентности стрептококков / М. Ю. Степанович // МНСК-2022: Матер. 60-й Междунар. научн. студ. Конф., Новосибирск, 2022. – С. 87.

78. Тамбиев, Т. С. Ассоциативные желудочно-кишечные инфекции молодняка свиней / Т.С. Тамбиев, Л. А. Малышева, Е.В. Колотова // Персиановский : Донской государственный аграрный университет, 2015. – 180 с. – ISBN 978-5-98252-249-8.
79. Титова, М. А. Оценка антибактериальной и терапевтической эффективности препарата включающего наночастицы серебра, при мастите крупного рогатого скота / М.А. Титова, Н.А. Шкиль, В.Ю. Коптев, А.Л. Бычков // Ветеринарная медицина. – 2011. – № 3-4. – С. 103-104.
80. Фалькович, С. А. Токсические свойства неомицина / С. А. Фалькович // Сельскохозяйственные науки : Материалы 61-й Междунар. научн. студ. конф., Новосибирск, 17-26 апреля 2023 года. – Новосибирск: Новосибирский государственный университет, 2023. – С. 143.
81. Чекункова, Ю. А. Экономическая эффективность применения экологически безопасного препарата Аргумистин при эндометрите у коров / Ю.А. Чекункова, П.Г. Симонов // В сб.: Селекция на современных популяциях отечественного молочного скота как основа импортозамещения животноводческой продукции. Матер. Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. уч. 2018. – С. 304-308.
82. Чекункова, Ю. А. Профилактическая эффективность экологически безопасного препарата Аргумистин при эндометритах у коров / Ю.А. Чекункова, Ю.А. Хаперский, Н.Ю. Беляева // В сборнике: Селекция на современных популяциях отечественного молочного скота как основа импортозамещения животноводческой продукции. Матер. Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. уч., 2018. – С. 308-312.
83. Чердакова, В. О. Эффективность лечения коров при катаральном мастите препаратом содержащем наночастицы серебра / В.О. Чердакова, А.С. Димова, Н.Н. Шкиль // В сб.: Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий. Сб. VI Всеросс. научн. конф. с междунар. уч. Новосибирск, 2021. – С. 743-745.
84. Чердакова, В. О. Бактерицидная активность сочетанного применения цефтриаксона с препаратом, содержащим наночастицы серебра / В. О. Чердакова //

- Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сб. IX Всеросс. (национальной) научн. конф. с междунар. уч., Новосибирск, 20 декабря 2024 года. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2024. – С. 1109-1111.
- 85.(б)Чердакова, В. О. Опыт сочетанного применения серебра и цефалоспоринов / В. О. Чердакова // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сб. IX Всеросс. научн. конф. с междунар. уч., Новосибирск, 20 декабря 2024 года. – Новосибирск: ИЦ НГАУ "Золотой колос", 2024. – С. 1111-1114.
- 86.(в)Чердакова, В. О. Влияние препаратов различных групп на биопленкообразование *S. enteritidis* 182 / В.О.Чердакова, В.С. Бряднов, Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2024. – № 3 (233). – С. 56-61. DOI: 10.53083/1996-4277-2024-233-3-56-61
- 87.Чердакова, В.О. Влияние наночастиц серебра и Биосиб-ацита на биопленки *Staphylococcus aureus* / В.О. Чердакова, В.С. Бряднов, Н.Н. Шкиль // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2025. – № 1(243), – С. 69-73. DOI: <https://doi.org/10.53083/1996-4277-2025-243-1-69-73>
88. (а)Чердакова, В.О. Оценка бактерицидной активности лабораторного образца препарата Аргоцид / В.О. Чердакова, В.С. Бряднов, Н.Н. Шкиль, А.Н. Швыдков, В.С. Голубев // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2025. – №1(74). – С. 236-242. <https://doi.org/10.31677/2072-6724-2025-74-1-236-242>
89. Хасанов, Н. Р. Разработка и изучение химиотерапевтических и биологических препаратов для терапии и профилактики пневмоэнтеритов телят: автореф. дисс ... док. вет. наук: 06.02.02 / Хасанов Нахтулло Рахматович. – Душанбе, 2012. – 38 с.
- 90.Шахов, А. Г. Этиология и профилактика желудочно-кишечных и респираторных болезней телят и поросят / А. Г. Шахов // Ветеринарная патология. – 2003. – № 2(6). – С. 25-28.

91. Шкиль, Н. Н. Арговит – новый эффективный препарат для профилактики и лечения желудочно-кишечных болезней телят / Н. Н. Шкиль, М.Ю. Соколов, В.А. Бурмистров // Ветеринария Сибири. – 2002. – № 7-8. – С. 66.
92. Шкиль, Н. Н. Антимикробная активность препарата Арговит / Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль, М.Ю.Соколов, В.А. Бурмистров // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2006. – № 4. –С. 89-90.
93. Шкиль, Н. Н. Изменение антибиотикочувствительности микроорганизмов при контакте с антибактериальными препаратами / Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль, Ю.В. Конюхова // Ветеринарный врач. – 2008. – № 3. – С. 33-35.
94. Шкиль, Н. Н. Динамика антилизоцимной и адгезивной активности микроорганизмов при заражении монокультурой и ассоциацией микроорганизмов лабораторных животных / Н. Н. Шкиль, Н. А. Шкиль // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2008. – № 7(187). – С. 80-83.
95. Шкиль, Н. Н. Этиология суставной патологии крупного рогатого скота и чувствительность к антибактериальным препаратам изолированной микрофлоры / Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль // Международный вестник ветеринарии. – 2010. – № 3. – С. 25-30.
96. Шкиль, Н. Н. Антимикробные свойства, фармакотоксикологические характеристики и терапевтическая эффективность препарата Арговит при желудочно-кишечных болезнях телят / Н.Н. Шкиль, Н.А.Шкиль, В.А. Бурмистров, М.Ю. Соколов // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2011. – № 68. – С. 527-537.
97. (б) Шкиль, Н.Н. Этиологическая структура патологических микробиоценозов телят и динамика их чувствительности к различным антибиотикам / Н.Н. Шкиль // Ветеринарный врач. – 2011. – № 4. – С. 21-24
98. Шкиль, Н. Н. Взаимосвязь чувствительности микробиоценозов телят к препаратам аминогликозидного и хинолонового/фторхинолонового рядов / Н.Н. Шкиль, С.К. Димов, Н.А. Шкиль // В сб.: Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Монголии, Казахстана и Болгарии. Междунар. научн.-практ. конф., Новосибирск, 2012. – С. 273-274.

99. Шкиль, Н. Н. Чувствительность микрофлоры у телят к различным антибактериальным средствам с учётом их длительного применения / Н. Н. Шкиль // Ветеринария и кормление. – 2012. – № 4. – С. 8-10.
100. Шкиль, Н. А. Определение субхронической токсичности препарата Арговит на лабораторных животных / Н.А. Шкиль, Н.Н. Шкиль, В.А. Бурмистров // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2014. – № 4 (239). – С. 79-84.
101. Шкиль, Н. Н. Анализ изменения антибиотикочувствительности возбудителей заболеваний телят / Н.Н. Шкиль // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2015. – № 3 (36). – С. 107-115.
102. Шкиль, Н. Н. Строение наночастиц серебра препарата арговит в зависимости от степени его разведения / Н.Н. Шкиль, В.А. Бурмистров, Н.А. Шкиль // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – № 3. – С. 39-43.
103. Шкиль, Н. Н. Фармакотоксикологические характеристики препаратов Арговит и Энтеровис с оценкой терапевтической эффективности при желудочно-кишечных болезнях телят / Н.Н. Шкиль, Н.А.Шкиль, В.А. Бурмистров // В сб.: Научное обеспечение животноводства Сибири. Сб. научн. стат. Междунар. научн.-практ. интернет-конф. – 2016. – С. 107-110.
104. Шкиль, Н. Н. Фармакотоксикологические характеристики препаратов серебра и висмута / Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль, В.А. Бурмистров, Ю.М. Юхин // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2017. – Т. 47. – № 2 (255). – С. 80-84.
105. Шкиль, Н. Н. Морфологические и физические параметры наночастиц серебра препарата Арговит / Н.Н. Шкиль, В.А. Бурмистров, С.П. Шкиль // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2018. – № 2. – С. 96.
106. Шкиль, Н. Н. Экспериментальное и практическое обоснование применение препаратов, содержащих наночастицы серебра и висмута при гастроэнтеритах у телят: дисс. ... док. вет. наук: 06.02.01, 06.02.03 / Шкиль, Николай Николаевич, - Новосибирск, 2019. – 422 с.

107. Шкиль, Н. Н. Синергетические свойства наночастиц серебра и антибактериальных средств при оценке бактерицидной активности / Н. Н. Шкиль // Аграрная наука - сельскому хозяйству. Сб. материал. XVII Междунар. научн.-практ. конф. В 2-х кн. Барнаул, 2022. – С. 211-213.
108. Шкиль, Н. Н. Перспективы метода «зеленой химии» синтеза наночастиц серебра / Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль // Вопросы ветеринарной науки и практики: Сб. тр. научн.-практ. конф. преподавателей, аспирантов, магистрантов и студентов факультета ветеринарной медицины Новосибирского государственного аграрного университета, Новосибирск, 2022. – С. 116-118.
109. (б)Шкиль, Н. Н. Механизмы действия наночастиц серебра / Н. Н. Шкиль // Вопросы ветеринарной науки и практики : Сб. тр. научн.-практ. конф. преподавателей, аспирантов, магистрантов и студентов факультета ветеринарной медицины Новосибирского государственного аграрного университета, Новосибирск, 2022. – С. 118-121.
110. Шкиль, Н. Н. Наночастицы серебра: монография; Новосибирский государственный аграрный университет: Новосибирск, ИЦ НГАУ «Золотой колос» 2024. – 277с.
111. (а)Шкиль Н.Н., Чердакова В.О., Бряднов В.С. Применение нанокompозитов наночастиц серебра при создании антибактериальных веществ / Н.Н. Шкиль, В.О. Чердакова, В.С. Бряднов // Актуальные проблемы науки и практики в исследованиях молодых ученых: Сб. I Междунар. научн.-практ. конф. (г. Новосибирск, 21-22 мая 2024 г.) / Новосиб. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2024. – 638 с. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_68004947_84890725.pdf
112. (б)Шкиль Н.Н., Чердакова В.О., Бряднов В.С. Механизмы адъювантного действия при сочетанном применении антибактериальных препаратов и наночастиц в изучении бактерицидных свойств / Н.Н. Шкиль, В.О. Чердакова, В.С. Бряднов // Актуальные проблемы науки и практики в исследованиях молодых ученых: Сб. I Междунар. научн.-практ. конф. (г. Новосибирск, 21-22 мая 2024 г.) / Новосиб. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой

https://www.elibrary.ru/download/elibrary_68004947_84890725.pdf

113. Шкиль Н.Н., Чердакова В.О., Бряднов В.С. Механизмы адьювантного действия при сочетанном применении антибактериальных препаратов и наночастиц в изучении бактерицидных свойств / Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сборник X Всероссийской (национальной) научной конференции с международным участием, посвященный 90-летию Новосибирского ГАУ (г. Новосибирск, 4-5 декабря 2025 г.) / Новосиб. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2025. – 85-90 с.
114. Шкиль Н.Н., Чердакова В.О., Бряднов В.С. Применение нанокмппозитов наночастиц серебра при создании антибактериальных веществ / Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сборник X Всероссийской (национальной) научной конференции с международным участием, посвященный 90-летию Новосибирского ГАУ (г. Новосибирск, 4-5 декабря 2025 г.) / Новосиб. гос. аграр. ун-т. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2025. – 90-94 с.
115. Шульга, И. С. Влияние некоторых лекарственных средств на персистентные характеристики энтеробактерий, выделенных при желудочно-кишечных заболеваниях у телят / И.С. Шульга, М.Е. Остякова, Л.А. Лаврушина // Ветеринарный врач. – 2022. – № 1. – С. 65-73. – DOI 10.33632/1998-698X.2021-1-65-73.
116. Экология патогенных бактерий: учебно-методическое пособие. Новосиб. гос. аграрный ун-т; сост. О. А. Колганова, Н. В. Юдина. – Новосибирск, 2022. – 57 с.
117. Явников, Н. В. Апробация препарата на основе наночастиц серебра для лечения гнойно некротических поражений дистального отдела конечностей коров в условиях молочного комплекса / Н.В. Явников, А.М. Коваленко, Р. В. Анисько // Иппология и ветеринария. – 2018. – № 1(27). – С. 93-98.
118. Alegbeleye, O.O., Singleton I., Sant’Ana A.S. Sources and contamination routes of microbial pathogens to fresh produce during field cultivation: A review. Food Microbiol. 2018, 73, P. 177–208.

119. AlMatar, M., Makky E. A., Var I., Koksai F. The Role of Nanoparticles in the Inhibition of Multidrug-Resistant Bacteria and Biofilms. *Curr Drug Deliv.* – 2018. – 15(4). – P. 470-484. doi: 10.2174/1567201815666171207163504. PMID: 29219055.
120. Ahmad Nasrollahzadeh, Samira Mokhtari, Morteza Khomeiri, Per Saris International Journal of Food Contamination (2022) 9:1 <https://doi.org/10.1186/s40550-021-00087-w>
121. Ball, J. M., Mitchell D. M., Gibbons T. F., Parr R.D. Rotavirus NSP4: a multi-functional viral enterotoxin. *Viral Immunol.* – 2005. – 18. – P. 27-40.
122. Bogdanchikova, N., Maklakova M., Villarreal-Gómez L. J. Revealing The second and the therd causes of AgNPs property to restore the bacterial susceptibility to antibiotics / *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – T. 24. – № 9. – P. 7854.
123. Barker, I. K., van Dreumel A. A., Palmer N. The alimentary system. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, editors. *Pathology of domestic animals.* 4th ed. Vol. 2. San Diego: Acdemic Press; 1993. – P. 1-300.
124. Bogdanchikova, N., Luna Vazquez-Gomez R. Nanoparticles partially restore bacterial susceptibility to antibiotics / *Materials.* – 2024. – T. 17. – № 7. – P. 1629.
125. Borremans, A., Smets R., Campenhout Leen Van Fermentation Versus Meat Preservatives to Extend the Shelf Life of Mealworm (*Tenebrio molitor*) Paste for Feed and Food Applications / *Sec. Food Microbiology. Volume 11.* – 2020 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01510>
126. Carstens, E. B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009). *Arch Virol.* – 2010;155. – P. 133-146.
127. Cheetham, S., Souza M., Meulia T., Grimes S. Pathogenesis of a genogroup II human norovirus in gnotobiotic pigs. *J Virol* 2006;80: P. 10372-10381.
128. Cho, Y. I., Han J. I., Wang C., Cooper V. Case-control study of microbiological etiology associated with calf diarrhea. *Vet Microbiol* 2013;166: P. 375-385.
129. Clarke, I. N., Lambden P. R. Organization and expression of calicivirus genes. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 2: P. 309-316.

130. Cummings, K. J., Divers T. J., McDonough P. L., Warnick L. D. Fecal shedding of *Salmonella* spp among cattle admitted to a veterinary medical teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc* 2009;234: P. 1578-1585.
131. de Groot, R. J. Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona- and toroviruses. *Glycoconj J.* 2006 Feb;23(1-2): P. 59-72. doi: 10.1007/s10719-006-5438-8. PMID: 16575523; PMCID: PMC7088178.
132. Desselberger, U. Caliciviridae Other Than Noroviruses. *Viruses.* 2019 Mar 21;11(3): P. 286. doi: 10.3390/v11030286. PMID: 30901945; PMCID: PMC6466229.
133. Di Martino, B., Di Profio F., Martella V., Ceci C. Evidence for recombination in neboviruses. *Vet Microbiol* 2011;153:367-372.
134. Sonnenberg, M. *Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis*; Academic Press: New York, NY, USA, 2013.
135. Elsayed, M. M., Elgohary F. A., Zakaria A. I. Novel eradication methods for *Staphylococcus aureus* biofilm in poultry farms and abattoirs using disinfectants loaded onto silver and copper nanoparticles. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020 Aug;27(24): P. 30716-30728. doi: 10.1007/s11356-020-09340-9. Epub 2020 May 29. PMID: 32468379.
136. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) / Bampidis V., Azimonti G., Bastos M.L., Christensen H., Dusemund B., Kouba M., Kos Durjava M., López-Alonso M., López Puente S., Marcon F., Mayo B., Pechová A., Petkova M., Ramos F., Sanz Y., Villa R.E., Woutersen R., Dierick N., Martelli G., Cocconcelli P.S., Glandorf B., Herman L., Prieto Maradona M., Saarela M., Anguita M., Brozzi R. // Safety and efficacy of TechnoSpore® (*Bacillus coagulans* DSM 32016) for piglets, other growing Suidae, chickens for fattening, other poultry for fattening and ornamental birds. *EFSA J.* 2020 Jun 25;18(6):e06158. doi: 10.2903/j.efsa.2020.6158. PMID: 32874333; PMCID: PMC7448007.
137. Escobar-Paramo, P., Giudicelli C., Parsot C. The evolutionary history of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* revised / *J. Mol. Evol.* 2003, 57, P. 140–148.

138. Fagerland, J. A., Pohlenz J. F., Woode G. N. A morphological study of the replication of Breda virus (proposed family Toroviridae) in bovine intestinal cells / J. Gen. Virol. 1986;67: P. 1293-1304.
139. Fenner F., MacLachlan N. J., Dubovi E. J., editors. Fenner's Veterinary Virology. 4th ed. Burlington: Academic Press; 2011. – P. 288-290.
140. Ferrarezi, M.C., Cardoso T.C., Dutra I.S. Genotyping of *Clostridium perfringens* isolated from calves with neonatal diarrhea. *Anaerobe* 2008;14: P. 328-331.
141. Fossler, C. P., Wells S. J., Kaneene J. B. Herd-level factors associated with isolation of *Salmonella* in a multi-state study of conventional and organic dairy farms II. *Salmonella* shedding in calves / *Prev Vet Med* 2005;70: P. 279-291.
142. Foster, D. M., Smith G. W. Pathophysiology of diarrhea in calves / *Vet. Clin. North Am Food Anim Pract* 2009;25: P. 13-36.
143. Fouda, M. M. G., Dosoky W. M., Radwan N. S. Oral administration of silver nanoparticles-adorned starch as a growth promotor in poultry: Immunological and histopathological study / *Int. J. Biol. Macromol.* 2021 Sep 30;187: P. 830-839. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.07.157. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34331979.
144. Francis, D. H., Allen S. D., White R. D. Influence of bovine intestinal fluid on the expression of K99 pili by *Escherichia coli* / *Am. J. Vet. Res.* 1989;50: P. 822-826.
145. Ghosh S., Varghese V., Sinha M. Evidence for interstate transmission and increase in prevalence of bovine group B rotavirus strains with a novel VP7 genotype among diarrhoeic calves in Eastern and Northern states of India / *Epidemiol. Infect.* 2007;135: P. 1324-1330.
146. Goel, A., Bhanja S. K., Mehra M. In ovo silver nanoparticle supplementation for improving the post-hatch immunity status of broiler chickens / *Arch. Anim. Nutr.* 2017 Oct;71(5): P. 384-394. doi: 10.1080/1745039X.2017.1349637.
147. Gomes, T.A.; Elias, W.P.; Scaletsky, I.C. Diarrheagenic *Escherichia coli*. / *Braz. J. Microbiol.* 2016, 47, P. 3-30.
148. Gulati, B. R., Deepa R., Singh B. K. Diversity in Indian equine rotaviruses: identification of genotype G10,P6[1] and G1 strains and a new VP7 genotype (G16)

- strain in specimens from diarrheic foals in India / *J. Clin. Microbiol.* 2007;45: P. 972-978.
149. Gurjar, A. A., Hegde N. V., Love B. C. Real-time multiplex PCR assay for rapid detection and toxintyping of *Clostridium perfringens* toxin producing strains in feces of dairy cattle / *Mol. Cell. Probes.* 2008;22: P. 90-95.
150. Hall, G. A., Bridger J. C., Brooker B. E. Lesions of gnotobiotic calves experimentally infected with a calicivirus-like (Newbury) agent / *Vet. Pathol.* 1984;21: P. 208-215.
151. Haschek, B., Klein D., Benetka V. Detection of bovine torovirus in neonatal calf diarrhoea in Lower Austria and Styria (Austria) / *J. Vet. Med. B Infect Dis Vet Public Health* 2006;53: P. 160-165.
152. Hoet, A. E., Cho K. O., Chang K. O. Enteric and nasal shedding of bovine torovirus (Breda virus) in feedlot cattle / *Am. J. Vet. Res.* 2002;63: P. 342-348.
153. Hoet, A. E., Saif L. J. Bovine torovirus (Breda virus) revisited / *Anim. Health Res. Rev.* 2004 Dec;5(2): P. 157-71. doi: 10.1079/ahr200498. PMID: 15984322.
154. Hughes, L. E., Gibson E. A., Roberts H. E. Bovine salmonellosis in England and Wales. / *Br. Vet. J.* 1971;127: P. 225-238.
155. Holt, P. S. Host susceptibility, resistance and immunity to *Salmonella* in animals. In: Wray C, Wary W, editors. *Salmonella in domestic animals*. New York: CABI Publishing; 2000. P. 73-88.
156. Ito, T., Katayama S., Okada N. Genetic and antigenic characterization of newly isolated bovine toroviruses from Japanese cattle / *J. Clin. Microbiol.* 2010 May;48(5): P. 1795-800. doi: 10.1128/JCM.02339-09. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20220164; PMCID: PMC2863908.
157. Izzo, M. M., Kirkland P. D., Mohler V. L. Prevalence of major enteric pathogens in Australian dairy calves with diarrhea / *Aust. Vet. J.* 2011;89: P. 167–173.
158. Jor, E., Myrmel M., Jonassen C.M. SYBR Green based real-time RT-PCR assay for detection and genotype prediction of bovine noroviruses and assessment of clinical significance in Norway / *J. Virol. Methods* 2010;169: P. 1-7.

159. Jin, A., Wang Y., Lin K., Jiang L. Nanoparticles modified by polydopamine: Working as "drug" carriers / *Bioact. Mater.* 2020 Apr 18;5(3): P. 522-541. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.04.003. PMID: 32322763; PMCID: PMC7170807
160. Kaper, J.B., Nataro, J.P., Mobley, H.L. Pathogenic *Escherichia coli* / *Nat. Rev. Microbiol.* 2004, 2, P. 123-140.
161. Kaplon, J., Guenau E., Asdrubal P., Pothier P. Possible novel nebovirus genotype in cattle, France / *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17: P. 1120-1123.
162. Kim, D.J., Park, J.H., Kim, M. The Antibiofilm efficacy of nitric oxide on soft contact lenses / *BMC Ophthalmol.* 17, 206 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0604-2>
163. Kirisawa, R., Takeyama A., Koiwa M. Detection of bovine torovirus in fecal specimens of calves with diarrhea in Japan / *J. Vet. Med. Sci* 2007;69: P. 471-476.
164. Koopmans, M., Horzinek M. C. Toroviruses of animals and humans: a review / *Adv. Virus Res.* 1994;(43), P. 233-273.
165. Lodha, A., de Silva N., Petric M. Human torovirus: a new virus associated with neonatal necrotizing enterocolitis / *Acta Paediatr* 2005;94: P. 1085-1088.
166. Leeuwendaal, N. K., Stanton C. Beresford Fermented Foods, Health and the Gut Microbiome / *Nutrients* 2022, 14(7), P. 1527.
167. Mainil, J. *Escherichia coli* virulence factors. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2013, 152, P. 2-12.
168. Martella, V., Ciarlet M., Bányai K. Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) Genotype in Italian swine herds / *J. Clin. Microbiol.* 2007;45: P. 577-580.
169. Martin-Serrano, Á., Gómez R., Ortega P. Nanosystems as Vehicles for the Delivery of Antimicrobial Peptides (AMPs) / *Pharmaceutics.* 2019 Sep 2;11(9):448. doi: 10.3390/pharmaceutics11090448. PMID: 31480680; PMCID: PMC6781550.
170. Mao Xiangbing, Qing Yang, Daiwen Chen Benzoic Acid Used as Food and Feed Additives Can Regulate Gut Functions / *Biomed Res Int.* 2019 Feb 26;2019:5721585. doi: 10.1155/2019/5721585.

171. Mattison, K., Shukla A., Cook A. Human noroviruses in swine and cattle / *Emerg. Infect. Dis.* 2007;13: P. 1184-1188.
172. Mijovski, J. Z., Poljsak-Prijatelj M., Steyer A. Detection and molecular characterisation of noroviruses and sapoviruses in asymptomatic swine and cattle in Slovenian farms / *Infect. Genet. Evol.* 2010;10: P. 413-420.
173. Muddassir, M., Raza A., Munir S., Basirat A. Antibacterial efficacy of silver nanoparticles (AgNPs) against metallo- β -lactamase and extended spectrum β -lactamase producing clinically procured isolates of *Pseudomonas aeruginosa* / *Sci. Rep.* 2022 Nov 30;12(1):20685. doi: 10.1038/s41598-022-24531-9.
174. Nash, J.H.; Villegas, A.; Kropinski, A.M. Genome sequence of adherent-invasive *Escherichia coli* and comparative genomic analysis with other *E. coli* pathotypes / *BMC Genom.* 2010, 11, P. 1-15.
175. Ochman, H., Soncini F. C., Solomon F. Identification of a pathogenicity island required for *Salmonella* survival in host cells / *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;93: P. 7800-7804.
176. Otto, P. H., Clarke I. N., Lambden P. R., Salim O. Infection of calves with bovine norovirus GIII.1 strain Jena virus: an experimental model to study the pathogenesis of norovirus infection / *J. Virol.* 2011;85: P. 12013-12021.
177. O'Connor, P.M., Kuniyoshi T.M., Oliveira R.P. Antimicrobials for food and feed; a bacteriocin perspective / *Curr. Opin. Biotechnol.* 2020 Feb;61: P. 160-167. doi: 10.1016/j.copbio.2019.12.023. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31968296.
178. Oliver, S. L., Dastjerdi A. M., Wong S. Molecular characterization of bovine enteric caliciviruses: a distinct third genogroup of noroviruses (Norwalk-like viruses) unlikely to be of risk to humans / *J. Virol.* 2003;77: P. 2789-2798.
179. Oliver, S. L., Batten C. A., Deng Y. Genotype 1 and genotype 2 bovine noroviruses are antigenically distinct but share a cross-reactive epitope with human noroviruses / *J. Clin. Microbiol.* 2006;44: P. 992-998.
180. Oliver, S. L., Asobayire E., Dastjerdi A. M. Genomic characterization of the unclassified bovine enteric virus Newbury agent-1 (Newbury1) endorses a new genus in the family Caliciviridae / *Virology* 2006;350: P. 240-250.

181. Oliver S.L., Asobayire E., Charpilienne A. Complete genomic characterization and antigenic relatedness of genogroup III, genotype 2 bovine noroviruses / *Arch. Virol.* 2007 Feb;152(2): P. 257-272. doi: 10.1007/s00705-006-0856-2. Epub 2006 Oct 25. PMID: 17066248; PMCID: PMC7087217.
182. O'Toole G.A., Kaplan H.B. Biofilm formation as microbial development / *Ann. Rev. Microbiol.* 2000. N. 54. P. 49-79.
183. Ozdal, Z. D., Sahmetlioglu E., Narin I. Synthesis of gold and silver nanoparticles using flavonoid quercetin and their effects on lipopolysaccharide induced inflammatory response in microglial cells / *3 Biotech.* 2019; V.9(6):212. doi: 10.1007/s13205-019-1739-z.
184. Özen, H., Kamber U., Karaman M. Histopathologic, biochemical and genotoxic investigations on chronic sodium nitrite toxicity in mice / *Exp. Toxicol. Pathol.* 2014 Oct;66(8): P. 367-75. doi: 10.1016/j.etp.2014.05.003. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24947405.
185. Pakbin, B., Brück W.M., Rossen J.W.A. Virulence Factors of Enteric Pathogenic *Escherichia coli*: A Review / *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Sep 14;22(18):9922. doi: 10.3390/ijms22189922. PMID: 34576083; PMCID: PMC8468683.
186. Park, S.J., Oh E.H., Park S.I. Molecular epidemiology of bovine toroviruses circulating in South Korea / *Vet. Microbiol.* 2008;126: P. 364–371.
187. Park, S. I., Jeong C., Kim H. H. Molecular epidemiology of bovine noroviruses in South Korea / *Vet. Microbiol.* 2007;124: P. 125 –133.
188. Pawlowska, A. M., Zannini E., Coffey A. "Green preservatives": combating fungi in the food and feed industry by applying antifungal lactic acid bacteria / *Adv. Food Nutr. Res.* 2012;66:217-38. doi: 10.1016/B978-0-12-394597-6.00005-7.
189. Petit, L., Gibert M., Popoff M. R. *Clostridium perfringens*: toxinotype and genotype / *Trends Microbiol.* 1999;7: P. 104–110.
190. Reuter, G., Pankovics P., Egyed L. Detection of genotype 1 and 2 bovine noroviruses in Hungary / *Vet. Rec.* 2009;165: P. 537–538.
191. Ribes, J. A., Seabolt J. P., Overman S. B. Performance characteristics of VIDAS and directigen respiratory syncytial virus (RSV) antigen detection assays and culture

- for the identification of RSV in respiratory specimens / *J. Clin. Microbiol.* 2002;40: P. 1818–1820.
192. Ruiz, D. G., Bogdanchikova N. Silver nanoparticles targeting the drug resistance problem of *Streptococcus dysgalactiae*: susceptibility to antibiotics and efflux effect / *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 6024. <https://doi.org/10.3390/ijms23116024>
 193. Quitmann, H., Fan R., Czermak P. Acidic organic compounds in beverage, food, and feed production / *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2014;143: P. 91-141. doi: 10.1007/10_2013_262. PMID: 24275825.
 194. Reddy, P. R. K., Yaraswini D., Reddy P. P. R. Applications, challenges, and strategies in the use of nanoparticles as feed additives in equine nutrition, *Veterinary World*, 2020/ - 13(8): 1685-1696. doi: www.doi.org/10.14202/vetworld.2020. P. 1685-1696.
 195. Salem, H. M., Ismael E., Shaalan M. Evaluation of the Effects of Silver Nanoparticles Against Experimentally Induced Necrotic Enteritis in Broiler Chickens / *Int. J. Nanomedicine*. 2021 Oct 5;16: P. 6783-6796. doi: 10.2147/IJN.S319708.
 196. Schielke, A., Filter M., Appel B. Thermal stability of hepatitis E virus assessed by a molecular biological approach / *Virol. J.* 2011;8: P. 487.
 197. Scipioni, A., Mauroy A., Vinjé J. Animal noroviruses / *Vet. J.* 2008;178: P. 32–45.
 198. Shkil, N. N., Shkil N. A., Burmistrov V. A. Opredelenie subchronicheskoy toksichnosti preparata Argovit na laboratornykh zhivotnykh / *Ветеринария*. 2014. Т. 4. С. 79.
 199. Smiley, J. R., Chang K. O., Hayes J. Characterization of an enteropathogenic bovine calicivirus representing a potentially new calicivirus genus. *J Virol* 2002;76: P. 10089–10098.
 200. Sojka, W. J., Wray C., Shreeve J. Incidence of salmonella infection in animals in England and Wales 1968-1974 / *J. Hyg. (Lond)* 1977;78: P. 43–56.
 201. Steele, A.D., Geyer A., Gerdes G.H. Rotavirus infections. In: Coetzer JAW, Tustin RC, editors. *Infectious Diseases of Livestock*. 2nd ed. Cape Town: Oxford University Press Southern Africa; 2004. P. 1256-1264.

202. Tanpong, S., Cherdthong A., Tengjaroenkul B. Wongtangtintharn S. A study on citric acid by-product as an energy source for Japanese quail / Trop Anim. Health Prod. 2021 Sep 22;53(5): P. 474. doi: 10.1007/s11250-021-02920-y.
203. Tenaillon, O., Skurnik D., Picard B. The population genetics of commensal *Escherichia coli* / Nat. Rev. Microbiol. 2010, 8, P. 207–217.
204. Tsunemitsu, H., Jiang B., Saif L.J. Detection of group C rotavirus antigens and antibodies in animals and humans by enzyme-linked immunosorbent assays / J. Clin. Microbiol. 1992;30: P. 2129–2134.
205. URL:<https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1327>
206. URL:<https://festivalnauki.ru/media/articles/interesno-o-nauke/issledovanie-ustoychivosti-gribov-k-lekarstvennym-preparatam/>
207. URL:<https://alternativa-sar.ru/tehnologu/mol/mikrobiologiya-moloka-i-molochnykh-produktov/1858-3-5-pleseni-i-drozhzhi>
208. URL:<https://fb.ru/article/17642/2024-2024-sorbat-kaliya-v-pischevoy-promyshlennosti-bezopasnost-i-effektivnost>
209. URL:<https://www.nita-farm.ru/produktsiya/leksoflon/instruktsiya/?ysclid=m7a875jtvz559295734>
210. URL: <https://min.urgau.ru/images/2023/1-2023/13-1-2023.pdf>
211. URL:<https://www.who.int/ru/campaigns/world-food-safety-day/2023>
212. URL:<https://foodandhealth.ru/dobavki/sorbat-kaliya-e202/>,37Warsito, M. F., Lestari L. A. Synergism Effect of Antibiotics and Silver Nanoparticles to Control Antibiotic Resistant Bacteria: A Mini Review / Advances in Engineering Research, volume 209, International Joint Conference on Science and Engineering 2021 (IJCSE 2021). - P. 297-304.
213. Woode, G. N., Bridger J. C. Isolation of small viruses resembling astroviruses and caliciviruses from acute enteritis of calves / J. Med. Microbiol. 1978;11: P. 441–452.
214. Woode, G. N., Saif L. J., Quesada M. Comparative studies on three isolates of Breda virus of calves / Am. J. Vet. Res. 1985;46: P. 1003–1010.

215. Wu, H.-J.; Wang, A.H.; Jennings, M.P. Discovery of virulence factors of pathogenic bacteria / *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008, 12, P. 93–101.
216. Yilmaz, H., Turan N., Altan E. First report on the phylogeny of bovine norovirus in Turkey / *Arch Virol* 2011;156: P. 143–147.
217. Zheng, D. P., Ando T., Fankhauser R. L. Monroe S. S. Norovirus classification and proposed strain nomenclature / *Virology* 2006;346: P. 312-323.
218. Zou, L. Synergistic antibacterial effect of silver and ebselen against multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections / L. Zou, J. Lu, J. Wang, X. Ren // *EMBO Mol. Med.* - 2017. - N.9 (8). - P. 1165–1178. doi: 10.15252/emmm.201707661.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Новосибирский государственный аграрный университет
Институт ветеринарной медицины и биотехнологии

В. С. Бряднов, Н. Н. Шкиль

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА АРГОЦИД ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ
БОЛЕЗНЕЙ ТЕЛЯТ**

Учебно-методическое пособие

Новосибирск 2025

УДК 619:[615/24:616.33/34]:636.2.033(07)
ББК 48:[52.8.54.13]:46.0,я7
Б 899

Кафедра фармакологии и общей патологии

Авторы: В. С. Бряднов, аспирант
Н. Н. Шкиль, д-р ветеринар. наук, проф.

Рецензенты: С. И. Логинов, д-р биол. наук, (НГАУ)
Ю. И. Смолянинов, д-р ветеринар. наук, проф. (СФНЦА РАН)

Б 899 Бряднов В. С.

Применение препарата Аргоцид для лечения желудочно-кишечных болезней телят: учебно-методическое пособие / В. С. Бряднов, Н. Н. Шкиль; Новосибирский государственный аграрный университет. – Новосибирск: Золотой колос, 2025. – 31 с.

Пособие подготовлено на основании научных исследований и производственных испытаний лабораторного образца препарата Аргоцид при лечении телят. Предназначены для руководителей и специалистов хозяйств всех форм собственности, могут быть использованы при подготовке специалистов по специальности «Ветеринария».

Утверждено и рекомендовано к изданию учёным советом института ветеринарии и биотехнологии (протокол № 4 от 28.04.2025 г.).

© Бряднов В. С., Шкиль Н. Н., 2025
© Новосибирский ГАУ, 2025

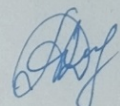
АКТ

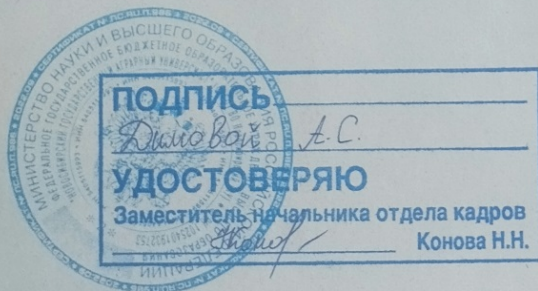
о внедрении учебно-методического пособия

Настоящий акт подтверждает использование в учебном процессе кафедры инфекционных и инвазионных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный аграрный университет» материалов изложенных в учебно-методическом пособии авторов Бряднова В.С., Шкиля Н.Н. «Применение препарата Аргоцид для лечения желудочно-кишечных болезней телят». Учебно-методическое пособие (объем 31 стр.) утверждено и рекомендовано к изданию учёным советом института ветеринарии и биотехнологии (протокол № 4 от 28.04.2025 г.).

Начало использования: 01.09.2025 г.

Зав. кафедрой инфекционных и
инвазионных болезней ИВМиБ, д.в.н.

 А.С. Димова



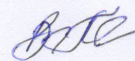
АКТ

О внедрении учебно-методического пособия

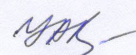
Настоящий акт подтверждает использование в учебном процессе кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней ФГБОУ ВО Омский ГАУ учебно-методического пособия «Применение препарата Аргоцид для лечения желудочно-кишечных болезней телят: / В. С. Бряднов, Н. Н. Шкиль; Новосибирский государственный аграрный университет. – Новосибирск: Золотой колос, 2025. – 33 с». Пособие подготовлено на основании научных исследований и производственных испытаний лабораторного образца препарата Аргоцид при лечении телят. Предназначены для руководителей и специалистов хозяйств всех форм собственности, могут быть использованы при подготовке специалистов по специальности «Ветеринария». Утверждено и рекомендовано к изданию учёным советом института ветеринарии и биотехнологии (протокол № 4 от 28.04.2025 г.).

31.10.2025 г.

Заслуженный ветеринарный врач РФ, д-р ветеринар. наук,
профессор, профессор кафедры ветеринарной микробиологии,
инфекционных и инвазионных болезней
ФГБОУ ВО Омский ГАУ

 В.И. Плешакова

Канд. ветеринар. наук,
доцент, зав. кафедрой ветеринарной микробиологии,
инфекционных и инвазионных болезней
ФГБОУ ВО Омский ГАУ

 Н.А. Лещёва

Подписи Плешаковой В.И., Лещёвой Н.А. завершено



10 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
Сибирский государственный университет инженерии и биотехнологий
Научно-технический совет

Выписка № 3
из заседания Научно-технического совета от 19 декабря 2025 г.

Присутствовали:

Члены НТС, руководители научных тем, финансируемых из
федерального бюджета.

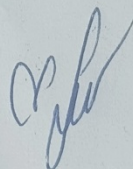
СЛУШАЛИ:

Проректора по научной работе Жучаева К.В. о требованиях к
изготовлению и применению препарат Аргоцид. Разработчики: д-р вет. наук,
профессор кафедры фармакологии и общей патологии Шкиль Н.Н. и
аспирант Бряднов В.С.

ПОСТАНОВИЛИ:

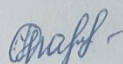
1. Требования к изготовлению и применению препарат Аргоцид утвердить
данным решением научно-техническим советом.

Председатель НТС

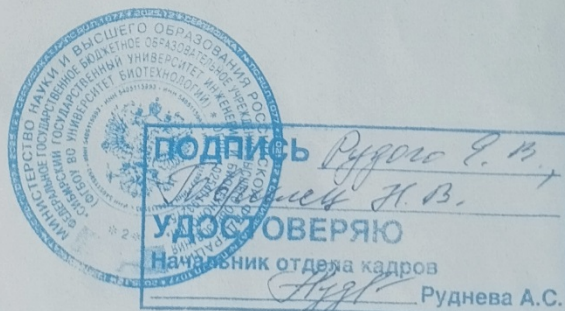


Рудой Е.В.

Секретарь НТС



Гаврилец Н.В.



УТВЕРЖДАЮ

Главный государственный ветеринарный
инспектор Новосибирской области

О.А. Рожков

2025г.

АКТ

проведения производственного испытания лабораторного образца
препарата Аргоцид при желудочно-кишечных болезнях телят

Нами, заведующим лабораторией по разработке новых методов лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА РАН, д.в.н., в.н.с. Н.Н. Шкиль, директором ООО «НПЦ Вектор-Вита», кандидат химических наук, В.А. Бурмистровым, главным ветеринарным врачом ОС «Элитная» Новосибирской области Уточкиной О.В., аспирантом ФГБОУ ВО НГАУ Брядновым В.С.

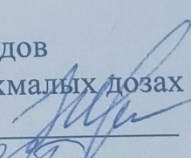
Учитывая заболеваемость, вызванную различной микрофлорой у молодняка крупного рогатого скота, а так же низкую лечебную эффективность антибиотиков, в ряде хозяйств Новосибирской области, в порядке производственного опыта был испытан препарат Аргоцид при желудочно-кишечных болезнях телят. Исследование его терапевтической эффективности проводили в ОС «Элитная» Новосибирской области в течение 2024 – 2025 гг. Исследования проводили на телятах в условиях одинакового кормления и содержания с формированием двух групп больных животных.

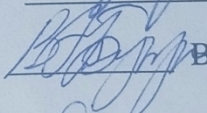
В результате проведённых микробиологических исследований чувствительности выделенных микроорганизмов от больных телят к антибактериальным препаратам, была установлена наибольшая

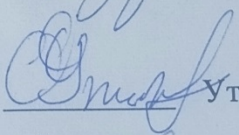
чувствительность к препарату левофлоксацин, который вводился контрольной группе телят виде 5,0 % инъекционного раствора, 1,0 мл раствора на 20,0 кг массы животного, 1 раз в сутки, в течении от 3 до 5 дней. Продолжительность курса лечения определялась в зависимости от тяжести заболевания.

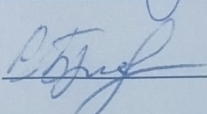
Для лечения гастроэнтеритов телят с синдромом диареи препарат Аргоцид применяли перорально, 2,0 мл на 1 кг живой массы, 1 раз в день, до клинического выздоровления. Применение препарата Аргоцид позволило снизить падёж в 4 раза - с 5,2 до 1,3 %.

Результаты производственных испытаний препарата Аргоцид показали высокую терапевтическую активность при лечении желудочно-кишечных болезней телят, а так же отсутствие негативного влияния на основные физиологические параметры телят.

Заведующий лабораторией по разработке новых методов
лечения животных с применением препаратов в сверхмалых дозах СФНЦА
РАН, д.в.н., г.н.с.  Н.Н. Шкиль

Директор ООО «НПЦ Вектор-Вита», к-д. хим н.  В.А. Бурмистров

Главный ветеринарный врач ОС «Элитная
Новосибирской области  Уточкина О.В.

аспирант ФГБОУ ВО НГАУ  Бряднов В.С.